FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1966

THÈSE

N° 557

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SCHWANN Jean-Michel

né le 26 Juin 1938, à PARIS XIV°

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

HYPERTHYROIDIE D'EVOLUTION TRES PROLONGEE, COMPLIQUEE D'EXOPHTALMIE MALIGNE.

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES.

Président : M. C. LAROCHE, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre, PARIS 19è

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1966

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SCHWANN Jean-Michel

né le 26 Juin 1938, à PARIS XIV°

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

HYPERTHYROIDIE D'EVOLUTION TRES PROLONGEE, COMPLIQUEE D'EXOPHTALMIE MALIGNE.

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES.

Président : M. C. LAROCHE, Professeur

COPEDITH, 70, Rue de Flandre, PARIS 19è

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme

A mes enfants

A mes parents

A mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545816_0052

A Monsieur le Professeur Claude LAROCHE

Professeur de Pathologie Médicale
à la Faculté de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean VIGNALOU

Professeur au Collège de Médecine des
Hôpitaux de Paris

Médecin des Hôpitaux

qui a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et a fait preuve à notre égard de la plus grande bienveillance.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements pour ce qu'il nous a enseigné pendant les deux semestres passés dans son service.

A Monsieur le Docteur Claude BARRE

Assistant des Hôpitaux de Paris

Les six mois d'Externat passés sous sa direction nous ont permis de mesurer ce que nous lui devons. C'est grâce à son aide amicale que nous avons pu mener à bien cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

A nos Maîtres en Faculté

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur DELARUE

Monsieur le Docteur BILLET

Monsieur le Docteur MAZARS

Monsieur le Professeur MUSSET

Monsieur le Professeur CANLORBE

INTRODUCTION

L'exophtalmie maligne est une complication redoutable de la maladie de Basedow. Elle pose de nombreux et difficiles problèmes thérapeutiques.

L'hypophysectomie peut avoir sur l'exophtalmie des résultats heureux, de stabilisation avant tout, mais elle n'est pas dénuée de conséquences endocriniennes déficitaires.

La persistance de la fonction thyroïdienne, parfois rencontrée, pose des problèmes physiopathologiques non encore résolus.

o
o o

Nous avons observé, dans le service de notre Maître le Docteur J. VIGNALOU, une hyperthyroïdie compliquée d'une exophtalmie maligne. Cette dernière a nécessité une hypophysectomie par implantation intra-sellaire de corps radio-actifs. L'intervention a eu un effet stabilisateur sur l'exophtalmie mais a laissé persister une fixation thyroïdienne élevée d'I_{131}.

Nous rappèlerons d'abord les faits. Nous envisagerons ensuite, après avoir présenté dix observations similaires retrouvées dans la littérature les circonstances de survenue, l'évolution et les différents traitements proposés de l'exophtalmie maligne. Nous aborderons enfin les problèmes physiopathologiques soulevés par la persistance de la fonction thyroïdienne après hypophysectomie.

OBSERVATION DE NOTRE MALADE

Madame Le... Isabelle, âgée de 71 ans en 1962, présente une maladie de Basedow connue de longue date ; plusieurs poussées ont été jugulées médicalement ; mais la répétition et l'intensité des dernières ont fait que la malade a dû recevoir quatre doses d'iode radio-actif (IRA), totalisant 31 mc. Malgré ce traitement déjà très important, plusieurs poussées d'exophtalmie ont entrainé une thérapeutique visant directement l'hypophyse : irradiation interstitielle hypophysaire par introduction intra-turcique d'or radio-actif et d'irridium. Après un tel traitement, si les signes oculaires se sont stabilisés d'une part, si les signes d'un hypopituitarisme biologique dissocié sont apparus d'autre part, par contre on a eu la surprise d'assister à la persistance de la fonction thyroïdienne sur le plan biologique.

Certes on connait des cas de persistance de la fonction thyroïdienne après hypophysectomie ; mais ce phénomène survenant chez une basedowienne, ne semble pas des plus fréquents. La persistance de la fonction thyroïdienne après hypophysectomie est retrouvée dans la littérature surtout dans le cas de cancers du sein métastasés chez qui on pratique une hypophysectomie.

Nous voudrions contribuer, grâce à l'observation de notre malade, à l'étude de la persistance de la fonction thyroïdienne chez des maladies de Basedow traitées par hypophysectomie, sans toutefois entrer dans le détail des problèmes physio-pathologiques que ce phénomène soulève.

Madame Le... Isabelle, née en 1890, a été traitée dès 1937 pour une première poussée de maladie de Basedow. Un simple traitement iodé a guéri cette première poussée.

Pendant quinze années le fonctionnement thyroïdien a semblé normal.

Mais en 1952 une nouvelle poussée de la maladie, avec signes cliniques nets, métabolisme de base (MB) à + 72 %, nécessite la prise de Frénantol · composé associé à des antinervins. La régression des signes est encore obtenue. En 1953 la maladie de Basedow semble stabilisée, et ce jusqu'en 1955.

Entre ces deux dates apparaissent des lombalgies. Un examen radiologique pratiqué en 1952 montre une ostéoporose diffuse, avec affaissement de deux vertèbres lombaires. On envisage les diagnostics d'ostéoporose post-ménopausique ou d'ostéoporose d'origine basedowienne. En fait aucune étiologie n'est affirmée et la malade est mise à un traitement associant calcithérapie - Stérogyl - Distilbène.

En 1953 apparaît, à la suite d'une plaie de jambe, une néphrite hématurique. La maladie de Basedow est stabilisée (MB + 24 %) ; la calcithérapie est poursuivie.

En 1955, à la suite du décès de son mari, la malade présente une poussée basedowienne avec signes cardinaux nets , c'est la troisième poussée de la maladie ; c'est la première au cours de laquelle on note de la diarrhée.

De 1956 à 1958 les signes rénaux s'atténuent.

En 1958, la persistance de la maladie de Basedow, après vingt années d'évolution, aboutit à un traitement par iode radio-actif. Quatre doses successives sont nécessaires, totalisant une dose appréciable de 31 mc lors de la dernière dose (26.2.1958).

Malgré ce traitement, en mai de la même année, la fixation thyroïdienne de l'I_{131} est encore élevée à 64 % à la 6ème heure et 68 % à la 24ème. Il est à noter qu'après l'IRA thérapie, des effets remarquables ont été obtenus sur les douleurs osseuses.

Ainsi donc, à la fin 1958, on est en présence d'une maladie de Basedow, évoluant depuis plus de vingt ans, n'ayant jusqu'alors jamais présenté de manifestations oculaires majeures ; une IRAthérapie massive (31 mc) n'a pas supprimé un hyperfonctionnement thyroïdien.

C'est en mai 1960, soit deux ans après l'IRAthérapie qu'apparait un tournant dans la maladie. C'est à cette date que la première poussée d'exophtalmie maligne se manifeste. Des douleurs locales apparaissent ; surtout l'acuité visuelle de l'oeil droit s'effondre ($< 1/10$) alors que celle de l'oeil gauche reste normale. La tension oculaire est normale. De plus, une ulcération cornéenne de l'O.D., prenant la fluorescéine, siégeant dans la partie inférieure, est évidente. Enfin la sensibilité cornéenne de l'O.D. est abolie, s'opposant à celle de l'O.G. normale. Un traitement par Cortancyl, Diamox, sangsue sur la tempe droite est entrepris dans le service du Docteur Guillaumat à l'Hôpital des Quinze-Vingt. Malgré une amélioration discrète de l'A.V. de l'O.D.(4/10) une quinzaine de jours plus tard, une tarsorraphie droite des 2/3 externes est pratiquée. Certes la cicatrisation de l'ulcération cornéenne se fait, mais dès le mois de juin 1960, la cornée s'opacifie progressivement. De plus un trichiasis en dedans de la blepharorraphie nécessite une épilation.

Dans une autre optique, durant cette année 1960, le diagnostic de Maladie de Paget est fortement envisagé devant des images radiologiques caractéristiques du bassin ; les aspects du crâne sont par contre plus discutables.

Pendant toute l'année 1961 l'A.V. de l'O.D. redevient très faible ($\#$ 2/10). On ne note pas de modification du fond d'oeil ni du champ visuel. Par contre la progression de l'ulcération cornéenne droite est nette ; surtout l'exophtalmie est manifeste ; les mensurations données

par l'appareil de Hertel sont O.D. = 24 mm, O.G. = 23 mm. Cette nouvelle poussée de l'exophtalmie s'accompagne de signes indiquant la persistance de l'hyperthyroïdie, un métabolisme augmenté (pouls au repos à 84 ; M.B. + 26 % ; cholestérolémie 1,90 g/l), En effet le freinage par la triiodo-thyronine (T_3) est insuffisante. Les valeurs obtenues de la fixation thyroïdienne de l'I_{131} sont en 1961 les suivantes :

à la 6ème heure (H6) 49 %, 37 % après T3
à la 24ème heure(H24) 58 %, 52 % après T3

La discussion thérapeutique difficile faite à cette époque, aborde le poblème de différents points de vue :

- soit continuer le traitement médical, mais il n'a, jusqu'alors pas réussi à freiner l'exophtalmie (testostérone, cycladiène)
- soit proposer une cinquième dose d'IRA, tout en en connaissant les risques, en particulier une nouvelle poussée d'exophtalmie.
- soit proposer une implantation intra-sellaire de corps radioactif. En dehors du fait que cette intervention est d'indication exceptionnelle, on n'en connait pas les effets sur la cornée ; de plus le risque de fistule post-opératoire chez cette malade, présentant une maladie de Paget ne peut être exclu.

Quoiqu'il en soit, l'évolution de l'exophtalmie est telle, qu'après échec des différents traitements classiques, l'intervention majeure est finalement retenue : en 1962, vingt cinq ans après que l'on ait posé le diagnostic de maladie de Basedow, quatre ans après IRAthérapie, une irradiation interstitielle hypophysaire est pratiquée par le Docteur Talairach.

L'examen neurologique pré-opératoire ne montre rien de particulier, en particulier pas d'atteinte des paires crâniennes ; l'E.E.G. note l'absence d'anomalies localisées : quant à l'examen ophtalmologique il ne montre qu'une exophtalmie bilatérale importante sensible, non pulsatile, avec infiltration de la cornée, malheureusement non mesurée.

Le 6 Février 1962 le Docteur Talairach intervient. Son compte-rendu opératoire indique : "mise en place du cadre stéréotaxique. Introduction du trocard par la narine droite et trépanation du sinus sphénoïdal et de la selle turcique selon la technique habituelle. Introduction de particules d'or radio-actif à l'intérieur de la selle turcique qui est très décalcifiée, dont les parois sont très mal visualisées sur les examens radiographiques. Huit fils d'or radio-actif de 4 mm soit 14,64 mc sont introduits à l'intérieur de l'hypophyse, quatre de ces fils sont répartis un peu trop latéralement contre le partie supérieure et postérieure du sinus caverneux. Les autres fils sont placés de façon très correcte au milieu de la selle turcique. Mise en place de six fils d'iridium de 5 mm de 0,11 mc soit au total 0,66 mc dans le centre de la selle turcique. L'orifice de trépanation sellaire est obturé par une vis en acier inoxydable enrobée de cire et de soie. Ablation du trocard et de l'appareil stéréotaxique.

Le Docteur Talairach n'a pas utilisé l'Yttrium 90 et a préféré un panachage d'or radio-actif et d'iridium. En effet, lors de la sortie de la malade, l'activité de l'or radio-actif est terminée ; par contre elle sera prolongée pendant une durée de cinq mois environ par celle de l'iridium dont la dose est très réduite. L'étalement des doses dans le temps est destinée à permettre une réduction du nombre total de mc. Ainsi le Docteur Talairach espère que cette irradiation suffisamment modérée n'entrainera pas d'hypopituitarisme secondaire.

Dans la phase post-opératoire la malade semble satisfaite des résultats de l'intervention : une diminution très nette des douleurs rétro-oculaires est notée ; l'exophtalmie a subi une amélioration objective discrète (1 - 2 mm) ; sa mensuration à l'appareil de Hertel est de O.D. = 20,5 mm, O.G. = 21 mm ; enfin on note la disparition des douleurs osseuses. Ce dernier résultat non escompté serait, pour certains, à rapprocher de l'effet antalgique précoce très fréquent au cours des interventions pour métastases. Aucun bilan biologique n'est pratiqué, compte tenu de la trop récente destruction hypophysaire. A noter cependant un diabète insipide transitoire.

En avril 1962, soit un mois après l'hypophysectomie, la fixation thyroïdienne de l'I_{131} est encore élevée : H6 = 59 %, H24 = 78 %. Par contre le pouls au repos est entre 70 - 80, les 17 cétostéroïdes à 6,5 mg/ 24 h., les 17 OH stéroïdes à 7,6 mg/24 h. ; enfin les gonadotrophines urinaires sont entre 25 et 50 US/24 h. ; elles tombent à moins de 3 US/ 24 h. en septembre 1962.

En juin 1962, un examen est pratiqué à la suite de violentes céphalées, rapportées par certains à un simple remaniement pagétoïde. Aucun signe clinique de persistance ou de reprise de l'hyperthyroïdie n'est noté, en particulier le pouls est à 80. Par contre l'exophtalmie reste importante et la perte de l'oeil droit parait certaine. Un examen radiologique montre des opacités des sinus frontal droit et maxillaires. Un traitement de cette sinusite entraine la disparition presque complète de la céphalée.

Pendant toute la fin d'année 1962, Madame L... se sent très bien et ne reçoit aucun traitement.

En Février 1963 apparait cependant une asthénie très marquée qui justifie une hospitalisation pour bilan post-opératoire. Si le pouls est à 88, le MB à + 20 %, la cholestérolémie à 2,20 g/l, la calcémie et la protidémie normales, par contre les stéroïdes urinaires sont bas : 17 CS = 4,70 mg/24 h., 17 OH stéroïdes = 3,15 mg/24 h.

Durant l'année 1963, la malade prend du poids. L'exophtalmie se stabilise. Ainsi jusqu'au début de l'année 1964, l'hypophysectomie pratiquée en février 1962 n'entraine pas d'insuffisance thyroïdienne. Ce dernier n'est apparu que lors de la première semaine post-opératoire et a disparu sans traitement. Par contre des signes clinique et biologique ont pu être rapportés à une hypocortisolisme discret en février 1963.

Une hospitalisation en janvier 1964 permet de faire le point. Il n'y a pas cliniquement de signe d'hyperthyroïdie (pouls à 80, prise de 5 kgs de poids) ; l'exophtalmie se stabilise mais une hyperhémie conjonctivale droite persiste. On ne retrouve pas de signe d'hypopituitarisme clinique. Par contre des douleurs osseuses, surtout vertébrales limitent

beaucoup la marche ; aucun signe neurologique déficitaire n'est mis en évidence ; une réaction de Waaler Rose a été négative en 1963. Les examens complémentaires montrent un MB à + 8 %, des FSH < 3 US/24 h. Quant au test à la métopyrone il doit être considéré comme négatif devant les résultats suivants :

	Base	4.II.64	5.II.64	6.II.64
créatinine (mg/24 h)		960	1065	1012
17 OH	2,9 mg/l	5,20 mg/24 h	6,30 mg/24 h	4,40 mg/24 h
17 CS	1,3 mg/l	1,30 mg/24	4,90 mg/24 h	1,30 mg/24 h

mg/l ↑ mg/24 h

métopyrone

Durant l'année 1964 l'état clinique se stabilise dans l'ensemble. Cependant la malade remarque une discrète contrastant avec la thermophobie antérieure. De plus des malaises de type hypoglycémique apparaissent.

Lors d'une nouvelle hospitalisation au début de l'année 1965 l'impression générale de stabilisation des troubles se confirme. L'état général est assez satisfaisant ; la malade prend trois kilogs depuis un an. L'exophtalmie est stable, mais la cécité de l'oeil droit est certaine. Le pouls est à 70 ; la tension artérielle mesurée à 20-9 au début 1964 est alors de 14-5 ; aucun traitement n'a été donné en ce sens. Des épistaxis fréquentes persistent ainsi que des douleurs osseuses ; elles rendent la marche difficile ; on ne note pas de signe clinique d'hypopituitarisme. Le MB est à + 8 %, la cholestérolémie à 2,85 g/l, les FSH < 3 US/24h.

De nouvelles céphalées extrêmement intenses nécessitent une hospitalisation en mai 1965. L'hyperesthésie cutanée est manifeste. Le sommeil est impossible. L'interrogatoire fait apparaître un amaigrissement de deux kilogs et la chute très nette des cheveux depuis un mois et demi

chez cette femme de 74 ans. L'examen ne montre rien de nouveau. Par contre des clichés radiographiques mettent en évidence des calcifications crâniennes beaucoup plus importantes en nombre qu'en février ; l'aspect pagétique de la voûte, le remodelage de la base du crâne, l'absence de modification sur l'E.E.G. semblent plaider en faveur d'une composante pagétique dans l'étiologie des céphalées. Mais l'importance et la diffusion de celles-ci, bien qu'il n'y ait pas de signe méningé franc font craindre la possibilité d'un ensemencement par la brèche opératoire. En fait les neurochirurgiens consultés ne semblent pas retenir cette hypothèse.

Les examens pratiqués lors de cette hospitalisation de mai 1965 révèlent par contre des éléments inattendus sur le plan endocrinologique :

- d'une part la persistance de la fonction thyroïdienne puisque la fixation thyroïdienne de l'I_{131} est H6 = 54 %, H24 = 72 % alors que le MB = + 14 %, la cholestérolémie est à 2,20 g/l et le réflexogramme achiléen à 260 ms.
- d'autre part un test de freinage à la T_3 positif puisque après administration de T_3 les chiffres donnés plus haut passent à H_6 = 16 % et H24 = 24 %. Ils témoignent d'un mécanisme de "feed-back" normal plus de trois ans après l'"hypophysectomie. Rappelons que le test à la T_3 avait été négatif en octobre 1961, soit plus de trois ans après IRAthérapie et moins de six mois avant l'hypophysectomie
- enfin une réserve importante en ACTH malgré l'hypophysectomie. En effet un nouveau test à la métopyrone donne les chiffres suivants, contrastant avec ceux trouvés en février 1964.

	4.6.65	8.6.65	9.6.65	10.6.65
créatinine	850	570	682	572
17 OH mg/24h	12,1	7,3	28,0	16,05
17 CS mg/24 h	2	2,25	2,2	4,4

métopyrone

- De plus une recherche de LATS a été demandée, mais nous n'en possédons pas encore les résultats.

En conclusion, Madame Le... présente une maladie de Basedow connue depuis 1937 , pendant quelques dix huit ans la maladie a été jugulée par le traitement médical. Mais la persistance des poussées a nécessité une IRAthérapie importante (4 doses totalisant 31 mc).

Après un tel traitement l'hyperfonctionnement thyroïdien n'a pas été stoppé et "la guérison physiologique" de la maladie de Basedow n'a pas été obtenue.

Ce n'est que deux ans après la dernière dose d'IRAthérapie qu'est apparue la première poussée d'exophtalmie maligne prédominant à droite. Le pronostic ophtalmologique était tel qu'une hypophysectomie par un mélange d'or radio-actif (14,64 mc) et d'iridium (0,66 mc) a été pratiquée. Malgré cette intervention Madame LE... présente une cécité de l'oeil droit ; l'exophtalmie s'est par contre stabilisée. De plus il n'y a pas eu de signe clinique d'hyperthyroïdie, mais ceci est obtenu depuis la fin de l'IRAthérapie.

Surtout, fait extrêmement remarquable, malgré l'hypophysectomie, la fonction thyroïdienne de cette malade persiste toujours biologiquement, trois ans après l'intervention.

Ainsi Madame Ler... soulève un certain nombre de problèmes, parmi lesquels les plus remarquables nous semblent être :

- la longue durée d'évolution de la maladie (depuis 1937) ;
- la résistance à un traitement intensif et diversifié : iode, Frénantol composé, IRAthérapie (31 mc), hypophysectomie par irradiation intra-sellaire.
- la survenue tardive d'exophtalmie maligne, en 1960 soit 23 ans après le début de la maladie de Basedow.

- la longue évolution de l'exophtalmie maligne (plus de 14 ans) ;
- le traitement par l'irradiation intra-sellaire après deux ans d'évolution de l'exophtalmie ;
- la persistance de la fonction thyroïdienne après l'hypophysectomie.

OBSERVATIONS SIMILAIRES DANS LA LITTERATURE

Nous avons recherché dans la littérature des cas rappelant l'observation de Madame Ler..., c'est à dire des maladies de Basedow hypophysectomisés pour exophtalmie maligne, chez qui la fonction thyroïdienne pouvait persister après l'intervention.

Le nombre des hypophysectomies publiées est assez important ; les études globales sont fréquentes ; les méthodes sont multiples ; les indications sont diverses. Trois groupes d'indications se retrouvent : d'une part les tumeurs hypophysaires, d'autre part les cancers du sein métastasés, enfin les exophtalmies malignes. Certaines observations, rapportant les cas de sujets hypophysectomisés pour exophtalmie maligne et métastases de cancer du sein, ont été éliminées. Comme le fait remarquer Linquette, les maladies de Basedow constituent un groupe particulier puisque leurs relations hypophyso-thyroïdiennes sont perturbées.

Depuis les études de Li, il semblait admis que l'hypophysectomie entrainait une hypothyroïdie. Cependant il y a des observations dans lesquelles la fonction thyroïdienne persistait, malgré une hypophysectomie que l'on peut considérer comme complète. La majorité de ces observations sont des métastases de cancers du sein ; elles ont été éliminées de notre série.

Nous avons pu constituer un groupe, souvent chiffré, de 10 cas de Basedow hypophysectomisés pour exophtalmie maligne, chez lesquels la persistance de la fonction thyroïdienne a été parfois notée en post-opératoire. Nous voudrions résumer ici ces observations.

Observation n° 1 rapportée par Decourt

En octobre 1958, à 53 ans, Madame Des... présente un syndrome basedowien avec exophtalmie oedémateuse importante. Traitement par propylthiouracil et thyroxine. Amélioration temporaire (reprise de poids) diminution du MB + 28 %). La réduction du traitement entraine une aggravation sévère de la maladie (MB + 65 %).

Cette deuxième poussée entraine en février 1959, cinq mois après le début clinique, une IRAthérapie (15 mc). Celle-ci entraine un double effet : amélioration de l'hyperthyroïdie d'une part, mais franche aggravation de l'exophtalmie d'autre part (O.D. = O.G. = 22 mm).

La malade est hospitalisée dans le service du Pr Decourt où le traitement est entrepris : il associe lit, phénobarbital, réserpine, perfusions d'ACTH (25 U pendant 12 jours), puis roentgenthérapie hypophysaire. Une amélioration éphémère de l'oedème est notée.

Une quatrième poussée d'exophtalmie (O.D. = O.G. = 23 mm) entraine en juin, soit neuf mois après le début, une implantation intrasellaire d'yttrium 90 (8,82 mc) avec destruction associée de la tige pituitaire.

En post-opératoire immédiat on note :

- d'une part, une aggravation du syndrome oculaire : accentuation de la protrusion (O.D. = O.G. = 26 mm), baisse de l'acuité visuelle à 3/10 et apparition d'une ulcération cornéenne ; une tarsorraphie bilatérale et une trépanation décompressive du toit de l'orbite droit sont pratiqués. Une amélioration s'en suit (O.D. = 17 mm, O.G. = 20 mm).

- d'autre part, un panhypopituitarisme dissocié. Il existe un diabète insipide, une insuffisance corticosurrénale (17 CS = 0,8 mg/24 h ; 17 OH = 1,3 mg/24 h ; après ACTH les taux respectifs s'élèvent à 2 et 2,2 mg/24 h). De plus il apparait des phénomènes de collapsus et insuffisance génitale (FSH $<$ 3 US). La malade est par contre toujours hyper-

thyroïdienne, cliniquement et biologiquement (H6 = 86 %, H 24 = 62 % ; PBI = 14 mcg/100 ml en novembre 1959, soit 5 mois après l'hypophysectomie).

L'exophtalmie s'aggrave pendant ces cinq mois (O.D. = 18 mm, O.G. = 22 mm) ; lors de l'arrêt du traitement substitutif des phénomènes de collapsus se reproduisent ; un traitement à base d'hydrocortisone (15-20 mg/j.) est maintenu.

En 1963, soit quatre ans après l'hypophysectomie par l'yttrium 90, l'exophtalmie a régressé, mais l'hyperthyroïdie persiste biologiquement de façon dissociée : H6 = 75,5 %, H24 = 63,5 % ; PBI = 9 mcg/100 ml ; test de Werner négatif. Cependant le MB n'est qu'à + 23 %.

Observation n° 2 rapportée par Furth.

En 1955, à 45 ans le malade présente une hyperthyroïdie clinique.

En mai 1956 l'hyperthyroïdie est affirmée biologiquement : H24 = 92 %, MB + 36 %. Une IRAthérapie (6 mc) est pratiquée en juillet. Elle entraine une hypothyroïdie fin 1956. Un traitement substitutif par 120 mg/j de thyroïde desséchée est institué.

Dans le courant de l'année 1957, soit deux ans après le début de la maladie des signes oculaires droits apparaissent : protrusion, chémosis. En décembre, alors que l'acuité visuelle est normale, une érosion du toit de l'orbite droit entraine un Naffziger droit. Une amélioration s'ensuit, en particulier diminution de la protrusion.

Une hospitalisation est faite en février 1958 à la suite d'une rechute des signes oculaires droits : chute de l'acuité visuelle, protrusion, chemosis, paralysies extrinsèques. Les examens biologiques sont subnormaux ou franchement ceux d'une hypothyroïdie : MB + 2 %, - 10 % ; PBI = 6,2 et 4,7 mcg/100 ml ; cholestérolémie = 2,34 g/l et 2,97 g/l. Les premiers chiffres sont ceux sous traitement ; les seconds sont ceux après son arrêt. De plus H 24 = 11 % et FSH = 6,5 US.

En avril 1958, une hypophysectomie est pratiquée. L'amélioration des signes oculaires est nette en dix jours. Un traitement comportant de la post-hypophyse en prises nasales et de la cortisone (50 mg/j) est prescrit.

L'amélioration des signes oculaires persiste. La reprise de la vie normale est possible en avril 1959. Le traitement substitutif est poursuivi. Le bilan biologique donne alors les résultats suivants : MB - 25 % ; PBI = 3,2 mcg/100 ml sans traitement ; 17 OH = 0,4 mg/24 h ; 17 CS = 1,3 à 2,7 mg/24 h.

Pendant plus de deux ans et demi après l'hypophysectomie l'état général est bon ; les troubles oculaires sont stabilisés ; l'hypothyroïdie post-IRAthérapique est certaine.

En janvier 1961, des signes oculaires gauches apparaissent cette fois : chute de l'acuité visuelle, exophtalmie oedémateuse. Un bilan élimine une tumeur del'orbite. Le malade est euthyroïdien sous traitement. Les dosages donnent les résultats suivants : 17 OH = 1,0 mg/24 h et 1,9 mg/24 h après perfusion d'ACTH exogène ; 17 CS = 4,0 mg/24 h et 3,6 après perfusion d'ACTH exogène ; quant au cortisol plasmatique à 13 mcg/100 ml après perfusion d'ACTH exogène alors qu'il était à 1,9 mg/100 ml avant.

Devant les signes oculaires gauches un Naffziger gauche est pratiqué. Il entraine une amélioration immédiate de la protrusion de l'oeil gauche.

Observation n° 3 rapportée par Becker et Furth

Cette femme de 58 ans présente depuis 4 ans une maladie de Basedow. Une exophtalmie progressive est apparue depuis 1 an. La malade a reçu deux doses d'IRAthérapie. Malgré ce traitement l'hyperthyroïdie persiste.

Des traitements multiples pour l'exophtalmie sont institués sans succès : extrait thyroïdien, Tri-iodo-thyronine, ACTH, cortisone, décompression orbitaire.

L'hypophysectomie est pratiquée en raison de l'accentuation des signes oculaires. Elle entraine une amélioration remarquable de l'acuité visuelle, de l'oedème et du chémosis.

Sur le plan biologique, quinze jours avant l'hypophysectomie le PBI est à 8,7 mcg/100 ml, le MB à - 5 %. Le jour précédent l'intervention la fixation thyroïdienne de l'I_{131} est de 57 %, le PBI à 9,5 mcg/100 ml. Nous indiquons comme nous le ferons ultérieurement, le pré-opératoire par le signe -, le post-opératoire par le signe + ; le délai pré ou post-opératoire est indiqué entre parenthèses. La date de l'intervention hypophysaire constitue le moment zéro. Les valeurs retrouvées du post-opératoire proche sont les suivantes :

- Fixation thyroïdienne de l'I_{131} (+11 j) 24 % ; (+1mois) 43 % ; (+3mois)49%
- PBI en mcg/100 ml : (+11j) 6,0 ; (+1Mois) 6,0 ; (+3mois) 5,5.
- MB (+ 11 j) - 26 % ; (+ 3 mois) - 20 %.
- cholestérolémie (+ 1 mois) : 2,35 g/l.

Ainsi donc, contrairement à toute attente, la fixation thyroïdienne de l'I_{131} et le PBI sont normaux ; par suite le MB est abaissé et l'hypothyroïdie clinique est certaine. De plus les tests à la T3 pré et post-opératoires sont négatifs.

D'autre part, chez ce malade et d'autres, présentés par Becker et Furth comme "fonction thyroïdienne persistante après hypophysectomie chez un Basedow", on observe :

- par chromatographie du sérum après I_{131}, de petites modifications post-opératoires dans la répartition des composés iodés
- par études cinétiques chez quatre sujets survivants quatre mois après hypophysectomie, une diminution du taux de capture par la thyroïde chez la plupart, alors que le taux d'hormone mise en circulation ne semble pas atteint par l'hypophysectomie.

Observation n° 4 rapportée par Mc Cullagh.

En 1934 une hyperthyroïdie apparait ; elle entraine une thyroïdectomie subtotale. L'exophtalmie s'accentue progressivement.

En 1954 rechute de l'hyperthyroïdie. Un traitement par propylthiouracil est institué.

En 1957, soit 3 ans après cette rechute d'hyperthyroïdie, apparait une exophtalmie bilatérale (O.D. = O.G. = 33 mm) ; elle est isolée: pas de signe clinique d'hyperthyroïdie, MB + 5 %, PBI = 4 mcg/100 ml. Une section de la tige pituitaire est pratiquée en octobre 1957. Elle entraine une amélioration : O.D. = O.G. = 31 mm.

En janvier 1958 un bilan post-opératoire montre une protrusion à 31 mm. Il existe une déficience génitale et surrénale. Il n'y a pas d'hyperthyroïdie clinique ; par contre la fonction thyroïdienne persiste à la limite supérieure de la normale. Une dissociation des facteurs thyroïdiens est certaine : MB + 9 %, H24 = 52 %, PBI = 9,6 mcg/100 ml.

En avril 1958, le malade devient cliniquement hyperthyroïdien. Si le pouls est à 92 et H24 = 59 %, par contre MB + 27 % et le PBI = 4,8 mcg/100 ml. D'autre part FSH $<$ 13 US, 17 CS = 7,5 mg/24 h, 17 OH = 3,1 mg/24 h. Un traitement par propylthiouracil (300 mg/j) entraine une amélioration clinique. Ce traitement antithyroïdien est alors supprimé.

En août 1958, une rechute de l'hyperthyroïdie se manifeste : pouls 92, H6 = 68 %, PBI = 5,4 mcg/100 ml, MB + 27 %. L'exophtalmie s'améliore : O.D. = 29 mm, O.G. = 31 mm. Une IRAthérapie est pratiquée à la dose de 4 mc. Une hypothyroïdie post-IRAthérapique se manifeste : MB 7 % H6 = 6 %.

En octobre 1959, après une poussée en mars (O.D. = 30,5, O.G. = 31 mm) l'exophtalmie est à 30 mm pour les deux yeux. De plus le PBI est à 7,1 mcg/100 ml. Le malade est euthyroïdien quelques deux ans après la section de la tige pituitaire.

Observation n° 5 rapportée par Mc Cullogh.

En 1954 cette femme de 25 ans présente une hyperthyroïdie traitée et jugulée par les antithyroïdiens de synthèse depuis un an et demi. Cinq semaines avant le premier examen l'acuité visuelle a baissé ; il existe une ulcération cornéenne depuis cinq jours avant cet examen. L'exophtalmie est apparue six mois après le début de l'hyperthyroïdie et quinze jours après la mort de sa mère.

Le premier examen montre un pouls à 100, un amaigrissement récent de 12,5 kg, une exophtalmie oedémateuse (O.D. = 30 mm, O.G. = 31mm) avec paralysies extrinsèques et ulcération cornéenne gauche. De plus le MB est à - 5 %, H24 = 33 %, cholestérolémie = 2,3 g/l. Pendant les 10 premiers jours d'hospitalisation l'exophtalmie s'accentue. On pratique une électrocoagulation du lobe antérieur de l'hypophyse avec cautérisation de la tige pituitaire et interposition de papier huilé entre les deux tranches de section.

En post-opératoire immédiat l'amélioration de l'oedème palpébral, du chémosis et de l'exophtalmie est certaine. Les dosages montrent une chute des FSH (< 6 US/24 h.) et une déficience corticotrope hypophysaire : 17 OH = 4,7 mg/24 h., 17 CS = 3,7 mg/24 h. ; le test de Thorn entraine une chute de 58 % des éosinophiles.

Un mois environ après l'intervention apparait une rechute de l'hyperthyroïdie : pouls à 110, H24 : 95 %, mais MB + 19 %. Les signes oculaires présentent une nouvelle poussée, atteignant des valeurs peu différentes de celles observées en pré-opératoire. Lugol et propylthiouracil sont institués pendant deux semaines.

Deux mois après l'électrocoagulation hypophysaire, H24 = 83 % mais MB est à - 43 %. Le propylthiouracil est poursuivi ; la pitressine est prescrite pour réduire un diabète insipide.

Après cinq mois de post-opératoire, l'hypopituitarisme est certain cliniquement : fatigue, nycturie, polyurie, aménorrhée, frilosité,

peau sèche, chute des cheveux. La protrusion s'est améliorée ainsi que l'infiltration oculaire. Si le MB est à - 26 % et la cholestérolémie à 2,69 g/l, par contre H24 = 68 %. Le traitement prescrit associe pitressine, stilboestrol, extrait thyroïdien et propylthiouracil.

Progressivement les signes oculaires s'améliorent : en novembre 1955 : O.D. = 25 mm, O.G. = 26 mm. L'extrait thyroïdien est par contre augmenté. Vingt et un mois après l'intervention MB = - 14 %, H 24 = 10 %. Un défaut de compréhension de la part du malade entraine une hypothyroïdie typique, transitoire, par reprise du traitement.

Deux ans et demi après l'électrocoagulation hypophysaire, le malade se sent bien. L'exophtalmie est très réduite (O.D. = 24 mm, O.G. = 23 mm) ; l'acuité visuelle est normale. Le MB à - 15 %, la cholestérolémie à 2,84 g/l, H24 = 4 % confirme l'hypothyroïdie. Le traitement prescrit comprend extrait thyroïdien, stilboestrol (1 mg/j) et hydrocortisone (10 mg/j.).

Observation n° 6 rapportée par Mc Cullagh.

Cette femme de 41 ans présente une hyperthyroïdie avec exophtalmie depuis huit mois. Il s'y associe des paralysies oculo-motrices, une diplopie, un oedème palpébral marqué.

Lors du premier examen l'hyperthyroïdie est discrète : amaigrissement de 5,5 kg en huit mois, MB + 19 % ; la fixation thyroïdienne de $l'I_{131}$ donne les résultats suivants H24 = 28 %, H24 = 63 % après TSH. La fixation d'I_{131} n'est pas diminuée par la T_3 (68 %) ou par l'extrait thyroïdien (77 %). Le PBI est à 6 mcg/100 ml.

Pendant quatre mois l'exophtalmie s'aggrave passant de O.D. = 24 mm et O.G. = 23,5 mm lors du premier examen à O.D. = O.G. = 25 mm. Un traitement est entrepris comportant T_3 (100 mg/j pendant 28 jours) et propylthiouracil (200 mg/j pendant 14 j.). Les dosages urinaires faits les 28 mai et 3 juillet trouvent 17 CS = 9,4 et 8,1 mg/24 h, 17 OH = 1,8 et 4,8 mg/24 h.

La section de la tige pituitaire est pratiquée le 5.7.1956. Un diaphragme est mis en place au-dessus de la selle.

Une semaine et demie après l'intervention on note une diminution de l'infiltration péri-oculaire, et une amélioration de l'exophtalmie (O.D. = 24 mm, O.G. = 23 mm). H24 est alors à 56 %.

Deux mois et demi après la mischotomie des signes de déficience génitale apparaissent : aménorrhée, endométre atrophique. FSH $<$ 13 US/24 h. Les dosages des 17 OH. CS donnent des résultats inférieurs à ceux obtenus en pré-opératoire : 17 CS = 4,4 mg/24 h., 17 OH = 2,2 mg/24 h. Les valeurs thyroïdiennes sont normales : MB + 13 %, PBI = 7 mcg/100 ml.

En quelques dix mois un état d'hypopituitarisme s'installe. En effet :

- à + 5 mois PBI = 3 mcg/100 ml

- à + 7 mois PBI = 2 mcg/100 ml et disparition des signes cliniques d'hyperthyroïdie, alors qu'aucun traitement autre que la mischotomie n'a été prescrit.

- à + 10 mois : fatigue, frilosité, chute des cheveux, peau sèche s'accompagnent d'un MB à - 17 %, d'une cholestérolémie à 2,03 g/l et H 24 = 34 %. De l'extrait thyroïdien est prescrit. Par contre les signes oculaires s'améliorent : l'acuité visuelle augmente ; l'oedème palpébral diminue ; il en est de même de la protrusion O.D. = 23 mm, O.G. = 22 mm.

Observation n° 7 rapportée par Albeaux Fernet.

Cette femme de 54 ans vient consulter le 11.I.1954 pour une hyperthyroïdie avec protrusion (O.D. = O.G. = 18 mm) et une acuité visuelle à 6/10. Un traitement par du Diobène est prescrit. L'histoire de la maladie se divise alors en trois grandes périodes.

La première période va de janvier à fin avril 1954. L'hyperthyroïdie s'améliore sous traitement antithyroïdien. Ce dernier est remplacé par l'association testostérone (50 mg) oestrogène (25 mg). Par contre les signes oculaires s'aggravent progressivement (O.D. = 20 mm, O.G. = 19 mm). Une radiothérapie de 900 r au total est instituée. Elle améliore les signes oculaires (O.D. = 19 mm, O.G. = 18 mm) et l'hyperthyroïdie (prise de poids de 2 kg, pouls à 90, MB + 75 %).

La deuxième période va du 29 avril au 3 septembre 1954. L'exophtalmie s'aggrave brusquement le premier jour (O.D. = 25 mm, O.G. = 21 mm) alors que le MB baisse à + 54 %. Une hospitalisation est faite pour un essai de traitement par l'extrait de thymus. Ce traitement est fondé sur le fait expérimental suivant : la TSH est neutralisée par l'extrait de thymus. Le traitement est poursuivi pendant 40 jours à la dose approximative de 20 g de thymus frais par jour. A la fin de cette période, la régression de l'exophtalmie est manifeste (O.D. = 20,5 mm, O.G. = 20 mm) ainsi que son caractère inflammatoire. De plus le MB diminue encore à + 35 %.

Cependant, malgré la continuation du traitement, l'exophtalmie s'aggrave le 5 juillet : O.D. = 24 mm, O.G. = 25 mm. Une blepharorraphie est pratiquée devant une kératite et une iridocyclite. L'exophtalmie est pratiquement inchangée après cet acte ophtalmologique : O.D. = 24 mm, O.G. = 23 mm. L'acuité visuelle s'effondre par contre à 1/20 à gauche.

La troisième période va du 3 au 13 septembre 1954. On est en présence d'une exophtalmie maligne chez une hyperthyroïdie décroissante. L'hypophysectomie chirurgicale est pratiquée car l'oedème palpébral est

important, l'exophtalmie est irréductible, surtout l'atrophie optique entraine une perte de la vue.

En post-opératoire un coma hypoglycémique apparait au deuxième jour. L'exophtalmie diminue beaucoup (O.D. = O.G. = 18 mm). L'acuité visuelle s'améliore passant, après quatre mois d'évolution, de 0 à 8/10 à droite ; par contre à gauche l'amélioration est moins nette (de 1/10 à 2/10). Les résultats endocrinologiques post-opératoires sont ceux d'un hypopituitarisme.

Observation n° 8 rapportée par Molinatti.

Cet homme de 60 ans présente une hyperthyroïdie sévère depuis huit mois.

Lors du premier examen, en mars 1956, on note une exophtalmie importante (O.D. = 33 mm, O.G. = 34 mm). Cette protrusion est apparue à la suite d'un traitement radiothérapique thyroïdien. Une radiothérapie hypophysaire est entreprise. Un traitement médical est institué ; il associe oestrogènes, extrait thyroïdien, tapazole.

Après un mois de traitement l'amélioration de l'hyperthyroïdie est nette ; la diminution de l'exophtalmie est faible : O.D. = 30 mm, O.G. = 31 mm. Antithyroïdien, extrait thyroïdien et oestrogènes sont poursuivis jusqu'en juillet. A cette date l'arrêt du traitement entraine une aggravation de l'amaigrissement et du MB ; le pouls s'accélère. L'état euthyroïdien est obtenu avec du méthylthiouracil.

En avril 1957 une implantation intra-sellaire d'yttrium 90 est pratiquée (9 mc.)

En post-opératoire, l'hyperthyroïdie disparait cliniquement et l'exophtalmie s'améliore rapidement (O.D. = O.G. = 22 mm). Biologiquement, si le MB et la cholestérolémie sont normaux pendant 16 mois, le PBI, par contre, tombe à 0,2 - 0,4 mcg/100 ml quelques jours après l'intervention. Il redevient normal quelques mois après (5,8 mcg/100 ml).

Observation n° 9 rapportée par Molinatti.

Cet homme de 47 ans présente une hyperthyroïdie depuis octobre 1954. En février 1956 apparait une exophtalmie avec une protrusion vraie à 21 mm à droite, 22 mm à gauche. Les examens complémentaires donnent les résultats suivants : MB + 44 % : H5 = 60 % ; H24 = 41 % ; H48 = 15 % ; PBI = 11 mcg/ 100 ml. Un traitement comportant oestrogène (5 mg/j.), méthimazole et extrait thyroïdien est institué. La fonction thyroïdienne s'améliore en quelques jours ; l'exophtalmie ne se modifie pas. Le traitement est poursuivi pendant quelques mois. L'exophtalmie s'accentue faiblement mais progressivement (O.D. = 22 mm, O.G. = 24 mm).

En octobre 1956, on pratique une thyroïdectomie subtotale ; l'amélioration de la fonction thyroïdienne est nette ; le MB est à + 5 %. Un traitement médical est prescrit comportant Néomercazole et extrait thyroïdien.

Lors de l'arrêt du traitement deux ordres de faits se manifestent. Les signes d'hyperthyroïdie réapparaissent cliniquement, le MB est à + 50 %. L'exophtalmie s'aggrave : O.D. = 24 mm, O.G. = 26 mm. Une ulcération cornéenne est notée.

Le 17 avril 1957 une implantation intra-sellaire d'yttrium 90 est pratiquée. L'exophtalmie s'améliore dès le 10ème jour ; après un mois O.D. = 21 mm, O.G. = 22 mm. Le MB est à + 24 % après arrêt du traitement antithyroïdien. Il n'y a pas d'insuffisance surrénale.

Observation n° 10 rapportée par De Gennes.

Cette femme de 31 ans, sans antécédents pathologiques voit en décembre 1957 un brusque début de maladie de Basedow, après des chocs affectifs répétés. Certes la composante thyroïdienne est importante, mais en fait l'exophtalmie est au premier plan.

En mai 1958, le MB est à + 105 %, le pouls à 110. Les antithyroïdiens de synthèse n'entrainent aucune amélioration.

En juillet 1958 une thyroïdectomie en deux temps est pratiquée ; l'amélioration ne dure que deux mois.

Des bilans successifs donnent les valeurs suivantes :

- janvier 1959 : MB + 72 % ; pouls 108
- février 1959 : MB sous narcose 32 % ; pouls 112 ;
  H6 = 48 %, H24 = 30 %.

Ce dernier bilan fait pratiquer une IRAthérapie (15 mc). L'amélioration dure trois mois ; la rechute apparait ; l'exophtalmie s'accentue. Ainsi en juillet le MB sous narcose est à + 34 %, le pouls à 113, la cholestérolémie à 1,65 g/l, la fixation thyroïdienne de l'I_{131} H6 = 61 %, H24 = 57%.

En août 1959, on pratique une mischotomie avec interposition de pâte plastique durcie entre les deux tranches de section. Les suites post-opératoires sont simples, bien qu'il existe un syndrome polyuro-polydypsique transitoire. Trois semaines après l'intervention exophtalmie et hyperthyroïdie ont diminué.

Les dosages post-opératoires montrent des stéroïdes urinaires très bas (17 CS ≠ 5 mg/24 h. ; 17 OH ≠ 1,5 mg/24 h.). De plus les explorations thyroïdiennes donnent des résultats dissociés. En effet, s'il existe une normalisation post-opératoire du MB (+ 13 %), du BEI (6 mcg/100 ml), du taux de dégradation de la thyroxine marquée (60 mcg/j), par contre deux anomalies se manifestent :

la fixation de l'I_{131} reste élevée (H6 = 52 %, H24 = 43 %), le PBI est à 17 mcg/100 ml.

De Gennes conclut de son expérience que la mischotomie peut être considérée comme équivalente d'une véritable hypophysectomie.

C O M M E N T A I R E

L'observation de Madame Ler... nous a permis de retrouver dans la littérature 10 cas de maladies de Basedow hypophysectomisées pour exophtalmie maligne ; la fonction thyroïdienne a pu persister après l'intervention chez certains.

Nous avons orienté le commentaire de cette étude dans deux directions : d'une part l'exophtalmie maligne, ses circonstances de survenue, les traitements proposés ; d'autre part la persistance de la fonction thyroïdienne après hypophysectomie pour exophtalmie maligne chez des maladies de Basedow. Ces voies d'étude conduisent inévitablement sur la physio-pathologie de la maladie de Basedow et les questions qu'elle pose encore.

A - PROBLEMES SOULEVES PAR L'EXOPHTALMIE MALIGNE

I - LES CIRCONSTANCES D'APPARITION de l'exophtalmie dans notre observation nous ont semblé remarquables. Aussi avons-nous examiné ce point particulier, d'une part dans le cadre de la maladie de Basedow, d'autre part par rapport aux traitements entrepris.

On sait que les nombreux éléments de la maladie de Basedow peuvent n'apparaître que de façon dissociée. L'exophtalmie maligne, en particulier, peut précéder l'hyperthyroïdie, apparaître en même temps qu'elle, surtout elle peut ne se manifester que longtemps après la guérison de la thyrotoxicose, voire jamais.

De nombreux auteurs, dont Bartels et Dobyns, sont d'accord pour affirmer qu'il ne semble pas y avoir de relation étroite entre l'installation de l'exophtalmie progressive et le type de traitement appliqué contre l'hyperthyroïdie. Dans une étude de Bartels faite sur 117 cas d'exophtalmie progressive nécessitant une décompression orbitaire, cet auteur a groupé les malades en fonction de la durée de la période séparant la date d'apparition de l'exophtalmie et la date de mise en route du traitement visant à contrôler l'hyperthyroïdie. Les traitements utilisés ont été les antithyroïdiens, l'IRAthérapie, la thyroïdectomie subtotale. Dans un premier groupe de 30 cas le délai d'apparition de l'exophtalmie depuis la date de mise en route du traitement visant à contrôler l'hyperthyroïdie a été extrêmement court. Dans un deuxième groupe de 58 cas, ce délai a varié entre un mois et dix huit ans. Enfin dans un troisième groupe de 29 cas le délai est tel, qu'il ne semble y avoir aucun rapport entre la date d'apparition de l'exophtalmie et le type de la thérapeutique employée visant à contrôler l'hyperthyroïdie. Cependant tous les auteurs sont d'accord pour dire que la prophylaxie de l'exophtalmie repose avant tout sur une thérapeutique nuancée et prudente de l'hyperthyroïdie.

Dans le cas de notre malade, Madame Ler ..., l'exophtalmie maligne n'est apparu que tardivement dans l'évolution de la maladie de Basedow. En effet, alors que le diagnostic de Basedow a été porté dès 1937, la première poussée d'exophtalmie maligne n'apparait qu'en 1960, soit 23 ans après le début. Il nous semble intéressant d'insister sur la longue période séparant le début des manifestations thyroïdiennes et celui de l'exophtalmie maligne, cet élément étant loin d'être habituel.

De plus, l'exophtalmie maligne de notre malade n'a présenté sa première poussée qu'après une IRAthérapie massive. Ce phénomène est connu. Il faut cependant remarquer qu'il s'écoule deux ans entre la date d'apparition de l'exophtalmie maligne et celle d'application de la dernière dose d'Irathérapie. Pendant ces deux ans, aucun symptôme nouveau n'est apparu, aucun signe fonctionnel ancien n'est réapparu : la maladie de Basedow semblait éteinte cliniquement.

Dans notre série de dix cas de Basedow ayant subi une hypophysectomie pour exophtalmie maligne, on note que :

- dans 4 cas l'exophtalmie est apparue d'emblée associée à l'hyperthyroïdie,
- dans 6 cas elle est apparue lors d'une poussée ultérieure de l'hyperthyroïdie ; dans ces 6 cas elle est apparue de 6 mois à 4 ans après la date où le diagnostic a été posé, c'est à dire toujours pendant les cinq premières années de la maladie de Basedow.

Dans cette même série, il semble également ne pas y avoir de rapport direct entre l'apparition de l'exophtalmie et le type de traitement pratiqué vis à vis de l'hyperthyroïdie. En effet, l'exophtalmie est apparue

- une fois après radiothérapie thyroïdienne
- une fois après antithyroïdiens
- une fois après thyroïdectomie subtotale, et ce moins d'un an après l'intervention

- une fois après IRAthérapie, moins d'un an après ce traitement ; de plus une autre IRAthérapie a été suivie d'une aggravation de l'exophtalmie antérieure. Rappelons que l'exophtalmie de notre malade est apparue après IRAthérapie.

En conclusion, l'exophtalmie maligne peut apparaître à une phase quelconque de la maladie de Basedow. Notre malade s'individualise cependant par la survenue tardive de l'exophtalmie dans le cadre de la maladie. Les circonstances d'apparition ont évolué avec les différents traitements : avant l'ère chirurgicale, elle paraissait survenir surtout lorsque l'hyperthyroïdie évoluait spontanément vers la guérison ; lorsque la chirurgie fut la règle, elle pouvait survenir après thyroïdectomie. Maintenant que l'IRAthérapie est, dans certaines limites, le traitement de choix, l'exophtalmie peut se manifester après ce traitement. Les rapports entre l'apparition de l'exophtalmie et le traitement prescrit contre l'hyperthyroïdie ne semblent pas nets dans notre série.

On peut évoquer ici le traitement prophylactique de l'exophtalmie. En disant que le meilleur moyen de l'éviter au cours d'une hyperthyroïdie est d'éviter tout traitement brutal surtout lorsqu'existe une participation centrale importante (signes oculaires précoces).

Les difficultés thérapeutiques rencontrées dans le traitement de l'exophtalmie maligne de Madame Ler... nous ont incité à étudier les méthodes et les indications thérapeutiques proposées en la matière par les auteurs.

Nous avons d'abord rappelé brièvement la clinique et l'évolution de l'exophtalmie maligne, ainsi qu'esquissé les conceptions pathogéniques proposées.

Nous avons ensuite détaillé les traitements prescrits pour lutter contre l'exophtalmie maligne, dans notre série et chez Madame Ler... .

II - CLINIQUE ET EVOLUTION DE L'EXOPHTALMIE MALIGNE

Dès 1840, dans l'observation princeps de Basedow, l'exophtalmie a été mentionnée. Pendant plus d'un siècle elle est restée sans relief dans l'ensemble des signes oculaires, des atteintes thyroïdiennes. Ses nombreux noms reçus témoignent des incertitudes d'interprétation.

Il est classique actuellement de distinguer deux groupes de symptômes parmi les signes oculaires de la maladie de Basedow :

- d'une part les signes oculo-palpébraux. Ils sont représentés avant tout par la rétraction de la paupière supérieure ; celle-ci est responsable de l'élargissement de la fente palpébrale et de l'asynergie oculo-palpébrale. Ces signes régressent le plus souvent avec la correction de l'hyperthyroïdie.
- d'autre part l'exophtalmie proprement dite, avec protrusion du globe, éversion de la paupière inférieure et presque toujours bouffissure palpébrale.

L'évolution de la protrusion du globe a une évolution presque indépendante de la thyrotoxicose : elle peut persister ou s'aggraver lors de la guérison de celle-ci, elle peut apparaître également en dehors ou à distance de toute hyperthyroïdie.

Mais cette exophtalmie vraie, simple, commune peut se transformer de façon moins fréquente en exophtalmie oedémateuse maligne. Le pronostic oculaire est en jeu. Elle apparait volontiers chez des sujets ayant présenté une hyperthyroïdie et qui sont redevenus euthyroïdiens cliniquement ; ils peuvent même présenter un état d'hypothyroïdie. Dans d'autres cas un choc émotif violent semble déclencher l'exophtalmie. C'est le cas du malade de l'observation n° 5 de notre série.

Survenant classiquement aussi souvent chez l'homme que chez la femme, l'exophtalmie maligne associe un certain nombre de caractères qui signent sa malignité. Pour Decourt les principaux sont :

- la protrusion oculaire importante, refoulant les paupières, rendant impossible l'occlusion complète de celles-ci ;
- l'irréductibilité par la pression manuelle ;
- l'oedème palpébral considérable, débordant même la région oculaire, pouvant soulever les sourcils ;
- l'hyperhémie oculo-conjonctivale avec chémosis ;
- des paralysies oculo-motrices avec diplopie, strabisme, limitation des mouvements du globe ;
- des signes fonctionnels constants à type de douleurs oculaires, sensation de corps étranger, larmoiement, photophobie.

Des complications sont à redouter :

- ulcères de cornée : ils sont objectivés à la lampe à fente ; leur complication essentielle est la fonte purulente de l'oeil.
- atteinte de la rétine et du nerf optique entrainant une baisse de l'acuité visuelle et, au maximum, une cécité .

L'évolution de la maladie sera suivie cliniquement, pour Mornex, sur des signes de valeur inégale :

- les signes fonctionnels d'abord, surtout les modifications de l'acuité visuelle ;
- l'aspect de l'oeil, en particulier la disparition du chémosis et la diminution de l'hyperhémie conjonctivale ;
- l'étude de l'occlusion palpébrale en occlusion libre et fermée. Les mesures à l'exophtalmomètre de Hertel seront répétées. Mais "la rétrocession de l'exophtalmie ne doit pas être une condition exigée. Le degré de la protrusion importe en effet moins que la tension qui règne dans l'orbite". C'est dire l'intérêt d'étudier les possibilités de réduction manuelle de l'exophtalmie.

La gradation des ambitions thérapeutiques semble importante car les résultats ne sont pas identiques sur les différents facteurs de l'exophtalmie :

- les buts indispensables à réaliser à tout prix sont : d'une part la guérison des complications trophiques et fonctionnelles ; d'autre part l'arrêt de la protrusion vraie ; enfin la suppression de l'irréductibilité manuelle.
- Des améliorations substantielles sont assez facilement obtenues, mais elles ne modifient pas fondamentalement le pronostic. Elles consistent au retour d'une occlusion normale et à la disparition des signes inflammatoires conjonctivaux.
- Enfin le résultat idéal, plus rarement acquis, est la normalisation de la position du globe oculaire. Il faut savoir qu'un retrait de 2 à 4 mm de la protrusion est déjà un succès appréciable.

Cette hiérarchisation des ambitions thérapeutiques vient du fait que l'explication du mécanisme d'apparition de l'exophtalmie présente encore de nombreuses obscurités.

En effet la cause immédiate de la protrusion oculaire doit être recherchée au niveau local du contenu oculaire (graisse, muscles) ; ces éléments sont remaniés histologiquement et chimiquement (BRAIN, ASBOE, HANSEN). Expérimentalement on a montré que l'exophtalmie oedémateuse peut être reproduite chez le cobaye et chez le poisson par l'administration d'extraits anté-hypophysaires riches en TSH. Il en résulte une infiltration oedémateuse et lymphocytaire de la graisse orbitaire et des muscles oculaires, avec augmentation de muco-polysaccharides et de l'acide hyaluronique.

L'indépendance du processus exophtalmique vis à vis de la secrétion thyroïdienne est affirmée. En effet :

- cliniquement il n'y a pas de parallélisme entre l'importance de l'exophtalmie et celle de la thyrotoxicose ; de plus la thyroïdectomie est souvent responsable de l'exophtalmie oedémateuse.

- Expérimentalement l'administration de thyroxine seule à l'animal ne provoque pas d'exophtalmie.

La responsabilité des centres diencéphalo-hypophysaires dans la genèse de l'exophtalmie est certaine. Mais on a dû dissocier les effets thyréostimulant et exophtalmiant des extraits anté-hypophysaires. En effet des préparations très purifiées de TSH ne modifient pas la statique oculaire (Dobyns et Steelman) et les dosages TSH dans les humeurs de sujets atteints d'exophtalmie certaine donnent des résultats contradictoires.

L'élément exophtalmiant n'est pas connu avec certitude. Dès 1949, MEANS, PURVES, GRIESBACH et JEFFERIES admettaient l'individualité d'une hormone exophtalmiante. Il s'agirait de l'ACTH pour Aterman. Dobyns, Wright et Steelman pensent à un facteur exophtalmiant :"exophtalmos producing factor" ou E.P.S. Ces auteurs démontrèrent la présence de ce principe dans le sérum de sujets atteints d'exophtalmie progressive. Pour Bricaire le taux en semble d'autant plus élevé que le sang est prélevé au stade initial de l'évolution ; la recherche peut même en être positive chez un basedowien, avant l'apparition d'une exophtalmie sévère.Pour Adams et Purves, il s'agirait d'une thyréostimuline d'action prolongée,le "Long acting thyroïd stimulator" ou L.A.T.S.On en rapproche le "Thyroïd activator" de Mc Kenzie . Le lieu de cette hormone n'est également pas précisé.

Quoiqu'il en soit, c'est à ces deux niveaux, local et central, que s'adressent les moyens thérapeutiques.

III - LES METHODES THERAPEUTIQUES

L'exophtalmie maligne étant relativement rare et pouvant présenter spontanément des variations, l'appréciation des résultats obtenus est d'autant plus difficile.

Les traitements locaux :

Ils ne sont que palliatifs.

La simple position de la tête peut aider ; si elle n'est pas en décubitus absolu, elle peut lutter contre les troubles circulatoires ; elle est prise d'ailleurs spontanément par les malades.

Pommades et collyres seront prescrits sur avis de l'ophtalmologiste.

La blépharorraphie peut être partielle, subtotale ou totale. Elle protège la cornée contre les irritations mécaniques ; elle est souvent difficile à réaliser ; elle nécessite des soins locaux au début, et doit être maintenue pendant longtemps.

La trépanation orbitaire est pratiquée depuis 1911 à la suite de Dollinger. Mais ce n'est qu'une intervention palliative visant à décomprimer le contenu orbitaire. Ses techniques sont multiples (Naffziger, Welfi, Offret ...). Elle a ses complications propres ; elle doit être évitée au maximum.

Les injections intra-orbitaires sont pratiquées avec de l'hydrocortisone ou de la hyaluronidase. Ses résultats ne sont jamais spectaculaires ; des aggravations passagères ont pu parfois leur être imputées ; Decourt, comme d'autres auteurs, les a pratiquement abandonnées.

Les médications hormonales :

On les classe en deux groupes : d'une part celles tendant à freiner l'hypophyse (hormones thyroïdiennes et génitales) , d'autre part celles ayant une action anti-inflammatoire locale (corticoïdes, ACTH).

Les hormones thyroïdiennes constituent le frein logique à la sécrétion de TSH. Mais deux objections apparaissent pour leur utilisation dans l'exophtalmie oedémateuse : elles peuvent ne pas avoir d'action importante sur le facteur purement exophtalmiant, facteur dont on connait les difficultés actuelles d'identification d'une part ; d'autre part et surtout le fait que les relations entre sécrétion thyroïdienne et sécrétion TSH sont perturbées dans la maladie de Basedow, ce dont témoigne le test de Werner. Cependant pour Decourt l'aggravation habituelle de l'exophtalmie après la réduction de l'hyperthyroïdie légitime parfaitement l'emploi de la thyroxine. Mornex, quant à lui, constate que ce traitement est inutile lorsque l'exophtalmie évolue dans le cadre d'une hyperthyroïdie inondant déjà l'organisme d'hormones thyroïdiennes ; ce dernier auteur affirme cependant que l'administration de thyroxine ou de tri-iodo-thyronine est indispensable s'il existe un élément d'hypothyroïdie.

Quoi qu'il en soit, on utilise soit l'extrait thyroïdien soit la thyroxine (Guinet, Mornex, Decourt). Ce dernier auteur administre des doses de thyroxine "aussi élevées que le permet la tolérance (1 à 2 mg par jour en solution et en prises fractionnées), quitte à y associer de petites doses d'antithyroïdiens de synthèse en cas de thyrotoxicose sévère concommittante". Mc Cullagh administre la tri-iodo-thyronine, de 75 à 200 mcg du composé lévogyre, pendant 2 à 11 mois. Pour Decourt l'emploi de ce dernier produit ne parait pas présenter d'avantages.

Les résultats sont diversement appréciés par les auteurs. Si Ruedman, Means, Lederer, Danis et Mahaux les qualifient de favorables, Dobyns à l'opposé nie toute activité ; Decourt pense qu'avec la thyroxine ils sont exceptionnellement brillants mais nettement favorables dans environ 50 % des cas, après quelques semaines de traitement. Quant à Mc Cullagh, il obtint avec le traitement ci-dessus une amélioration dans 9 cas sur 20 traités. Il semble cependant que, comme le note Mornex, l'ancienneté de l'atteinte oculaire reste la plus grande cause d'échec.

Les hormones génitales trouvent parfois des indications. Si pour Mornex les oestrogènes sont dotés d'un effet puissant de freinage de la sécrétion gonadotrope de l'hypophyse, suggérant de les employer dans tous les états de dysfonctionnement diencéphalo-hypophysaire, pour Decourt leur action freinatrice éventuelle sur la sécrétion hypophysaire de TSH ou sur la thyroïde reste insuffisamment démontrée. Cependant, comme ce dernier auteur le fait remarquer, la fréquence avec laquelle la castration ou la ménopause sont suivies d'un syndrome basedowien avec exophtalmie, rend justifié l'emploi des oestrogènes dans ces circonstances.

A la suite de Lederer, Decourt et d'autres auteurs administrent des doses fortes d'emblée. Ils pratiquent des injections intra-musculaires d'un sel d'oestradiol (benzoate par exemple) 30 à 40 mg par semaine en dose d'attaque, suivie de cure d'entretien sous forme d'injections retard ou de produits de synthèse per os. Ces derniers semblent préférés par Mornex pour leur potentiel de rétention hydrique plus réduit. Chez l'homme on associe des androgènes pour compenser les effets génitaux déficitaires . L'action propre de la testostérone est par contre assez incertaine. La progestérone et ses dérivés ont été utilisés, mais leur action est loin d'être nette.

Les résultats obtenus avec les hormones génitales sont également très controversés. Pour Mc Cullagh, ils sont sans intérêt. Paufique et Guinet ont obtenu, par ce seul traitement, une régression d'une exophtalmie oedémateuse récidivante dont la première poussée avait entrainé la perte d'un oeil. L'association thérapeutique fréquente rend difficile l'interprétation des résultats. Mornex, Decourt et d'autres ont recourt systématiquement aux hormones génitales, essentiellement les oestrogènes, après la ménopause et chez l'homme.

La corticothérapie, préconisée par Decourt en France, est, aux dires mêmes de cet auteur, pourvue d'une action certaine mais limitée. Les données expérimentales de Aterman et Greenberg ne sont pas en sa faveur. Cependant son utilisation par de nombreux auteurs, dont Hill, Reiss et Thorn dès 1950 semble donner des résultats favorables.

La cortisone était donnée à des doses de 150 à 200 mg par jour en injection intra-musculaire. Elle semble délaissée par la plupart des auteurs.

La delta-cortisone est administrée aux doses de 25 à 35 mg par jour pour certains.

D'autres préfèrent l'ACTH en perfusions intra-veineuses lentes de 8 à 12 heures, à la dose de 25 à 40 mg par jour. L'administration d'injections retard d'ACTH par voie intra-musculaire a parfois donné à Decourt des résultats spectaculaires (diminution rapide des phénomènes inflammatoires, du chémosis, des troubles de la motilité oculaire). Cet auteur constate que l'action sur la protrusion est moins nette et moins constante. Quoiqu'il en soit les effets del'ACTH sont généralement transitoires ; le début du traitement peut même s'accompagner au début d'une discrète exacerbation éphémère de l'hyperthyroïdie.

La dexaméthasone en perfusions sous forme de sel est préférée par Decourt. Cet auteur commence par une dose quotidienne de 6 à 8 mg dans 500 cc de sérum glucosé perfusé en 10-12 heures. Il diminue les jours suivants à 6 puis 4 mg. Il prolonge ensuite le traitement par voie buccale à la dose de 2 à 3 mg. L'action de la dexaméthasone se fait sentir surtout sur les phénomènes inflammatoires, peu sur la protrusion. Ses effets ne sont que transitoires. Mais associée au repos et aux neuro-sédatifs, la dexaméthasone a permit à Decourt de renoncer à une hypophysectomie primitivement envisagée.

Les résultats de la corticothérapie dans l'exophtalmie oedémateuse sont certains, mais limités. Une statistique anglaise de 1955 donne 8 améliorations sur 28 cas. Guinet et Mornex rapportaient en 1957 4 succès sur 7 cas. Jallut note une amélioration de la protrusion dans 5 cas sur 9. Mornex rapporte deux cas dont l'un a vu la cicatrisation d'un ulcère de cornée, alors que l'autre présenta une explosion des symptômes lors de l'arrêt de la corticothérapie ; cet arrêt était dû à une impression d'inefficacité du traitement. La reprise de la corticothérapie permit la disparition des symptômes. L'efficacité de la corticothérapie se juge en un mois environ. L'installation récente de l'exophtalmie est pour Brain et d'autres auteurs un facteur essentiel du succès de la corticothérapie.

Les médications adjuvantes :

Elles sont de nature très diverse.

Le traitement neuro-sédatif doit être utilisé systématiquement. Comme le rappelle Decourt on ne saurait trop souligner l'importance du repos physique et moral. Le séjour au lit, le calme, le régime alimentaire dépourvu d'excitant, les barbituriques, voire de petites cures de sommeil sont des ressources à ne pas négliger.

La réserpine mérite une place de choix parmi les neuro-sédatifs. Elle est prescrite à de fortes doses de 2 mg par jour. Des effets secondaires sont possibles. Un état mélancolique nécessite une réduction, voire un arrêt de son emploi.

Les freinateurs hypophysaires de synthèse n'ont pas répondu aux espoirs mis en eux.

Notons l'expérience de Linquette, Fossati et coll. sur 16 malades traités par les antisérotonines et plus particulièrement la méthysergide à la dose de 5 à 6 mg/j. Des améliorations fonctionnelles sont notées , par contre les mesures ophtalmométriques ne sont que rarement modifiées. De plus des intolérances se sont manifestées.

Les Irradiations diencéphalo-hypophysaires

La radiothérapie orbito-diencéphalo-hypophysaire consiste en l'application des rayons X sur l'hypophyse. Cette glande en hyperactivité semble plus sensible à l'irradiation que l'hypophyse normale. On obtient une irradiation concommitante de l'hypothalamus. La réalité du freinage parait pouvoir être associée devant les dosages de TSH dont le taux diminue dans le sang (Fossati) et les urines (Silvestrini et Pasegeklian). Pour certains, dont Gedda et Lindgren, l'effet principal de la radiothérapie se ferait sur le contenu orbitaire.

Decourt propose des doses assez fortes et rapprochées, totalisant 2500 à 3000 r sur l'hypophyse en 1 à 2 mois. Mornex préconise des doses plus fortes de 2000 à 5000 ou 6000 r ainsi que des irradiations antérieures et latérales. Guinet, Paufique et Papillon conseillent d'associer l'irradiation orbitaire à l'irradiation hypophysaire. Cette dernière technique pourrait pour certains favoriser l'apparition ultérieure de cataractes.

Les résultats, comme le note Decourt, semblent dépendre en fait pour une grande part des techniques utilisées. On n'observe pratiquement jamais de régression complète, des résultats sont, en moyenne, nuls dans un tiers des cas. Beierwalters en 1953 obtient 13 succès sur 28 cas ; Guinet et Mornex en 1957 enregistrent sur 24 cas, 6 résultats excellents, 8 bons et 6 modérés. Lamberg en 1957 chiffre les améliorations de trois séries à 18/23 11/13 et 3/14 ; Jallut note 4 résultats favorables sur 12 cas. On peut noter des aggravations, surtout en début de traitement. Pour Mornex une tarsorraphie associée aux corticoïdes est utile au début. Une surveillance étroite générale et oculaire est nécessaire. Les signes fonctionnels de type inflammatoire sont toujours améliorés ; il en est de même de la réductibilité de l'exophtalmie, de l'oedème, du chémosis. Le degré de la protrusion est relativement moins modifié. Une amélioration de 2 mm peut être considérée comme favorable. Tous ces résultats immédiats ne sont bien souvent que transitoires. La multiplicité des traitements rend difficile l'interprétation des résultats. Ici encore l'ancienneté de l'exophtalmie représente l'écueil principal du traitement.

La Télégammathérapie par Radiocobalt, utilisant la technique de la"Cobalthérapie de mouvement", présente des avantages certains sur la radiothérapie classique. Permettant une meilleure concentration des doses sur l'hypophyse, elle ménage les tissus superficiels et le cerveau. Decourt y eut recours pour ses derniers cas.

La chirurgie hypophysaire :

Le principe de la chirurgie est le même que celui de la radiothérapie : il vise à réduire l'hypersécrétion hypophysaire de manière

radicale. Il implique que l'on admette la responsabilité unique de l'hypophyse dans la genèse de l'exophtalmie. Or rien ne permet d'affirmer ceci sans équivoque. Les observations cliniques (Furth) et les dosages biologiques (TSH...) semblent d'ailleurs plaider en faveur de l'existence de facteurs étiologiques plus précis, sans toutefois que le lieu de sécrétion puisse en être précisé.

Les techniques sont multiples dans le détail :

La destruction chirurgicale de l'hypophyse est exceptionnellement pratiquée. Faite par électrocoagulation simple (Mc Cullagh) ou par électrocoagulation associée à une section de la tige pituitaire (7 cas de Mc Cullagh), elle est moins souvent le fait d'une hypophysectomie (Albeaux, Fernet, Becker). Un hypopituitarisme post-opératoire définitif et sévère constitue généralement le prix d'une telle intervention. Plusieurs morts post-opératoires doivent être signalées.

La section de la tige pituitaire ou mischotomie peut être complétée ou non par la mise en place d'un diaphragme de polyéthylène destiné à empêcher le rétablissement de la circulation porte hypophysaire. On peut également y associer ou non une électrocoagulation hypophysaire. Comme le montre un cas de Linquette, la mischotomie a les mêmes risques que la destruction chirurgicale hypophysaire.

Les résultats sont inconstants. Decourt rapporte un cas chez lequel une amélioration immédiate importante fut obtenue après mischotomie pour exophtalmie méligne isolée ; de plus une reprise assez sévère ne fut contrôlée que par un traitement hormonal usuel. De plus, comme le note cet auteur, des vérifications post-mortem de mischotomie et d'hypophysectomie par des coupes en série ont montré que ces interventions n'empêchent pas toujours la récidive. Celle-ci touche non seulement l'exophtalmie mais également l'hyperthyroïdie, malgré l'existence d'un hypopituitarisme attesté par le double déficit gonadique et surrénalien. Dans le cas de destruction hypophysaire totale l'intervention possible de facteurs exophtalmiant et thyréostimulant d'origine extra-hypophysaire doit être soulevé.

L'implantation intra-sellaire de corps radio-actifs :

Comme nous l'avons vu les interventions intra-crâniennes font courir un certain risque vital au malade. C'est dire tout l'intérêt qu'il faut accorder à l'implantation intra-sellaire de corps radio-actifs.

La technique utilisée en France par Tallairach consiste à introduire dans la selle turcique des produits radio-actifs par un acte chirurgical très réduit. C'est sous anesthésie générale qu'un trocart, introduit par les fosses nasales, peut atteindre la loge hypophysaire à travers le sinus sphénoïdal. Grâce à un appareillage stéréotaxique et sous contrôle radiographique on peut obtenir une très grande précision dans la mise en place de particules radio-actives.

Le choix de l'isotope semble varier selon les auteurs : l'yttrium 90 (Molinatti, Tallairach) et l'or 198 (Joplin). En fait Tallairach insiste sur le fait que l'utilisation des produits radio-actifs permet de nuancer l'acte chirurgical : ces corps rendent possible des destructions partielles ou totale de l'hypophyse au moyen de particules émettrices de rayonnements β , tel l'yttrium 90 ; ils permettent également de créer des modifications fonctionnelles de l'axe hypophyso-infundibulaire par irradiation interstitielle de la glande au moyen de particules émettrices de rayonnements γ comme l'or 198. De plus Molinatti et ses collaborateurs avancent l'opinion selon laquelle il existe une destruction sélective des seules cellules en hyperfonctionnement pathologique lorsqu'on utilise l'yttrium 90.

Bricaire et Leprat, comme Mornex et Vedrine, insistent sur le caractère exceptionnel de telles indications thérapeutiques ; ils les limitent exclusivement aux exophtalmies gravissimes, constituant une menace immédiate pour la vue du malade et ayant résisté à toutes les autres thérapeutiques.

Le recul manque pour apprécier les avantages et les inconvénients de la méthode. Decourt rappelle que la régression de l'exophtalmie par cette méthode est parfois obtenue au prix d'incidents fâcheux : aggrava-

tion temporaire de l'exophtalmie, poussée d'oedème cérébral, installation d'un diabète insipide. Bricaire et Leprat aux Journées d'Endocrinologie de l'Hôpital de la Pitié en 1963 insistaient sur le risque de retentissement indésirable sur les structures nerveuses, en particulier sur les voies optiques. Ils notaient l'apparition possible d'un syndrome polyuro-polydypsique, parfois masqué par une insuffisance surrénale associée, parfois entretenu par un certain degré de potomanie. Ces auteurs faisaient remarquer que l'insuffisance antéhypophysaire post-opératoire épargne volontiers le secteur thyréotrope, alors que l'hypogonadisme manifeste dès les premiers mois et que l'insuffisance cortico-surrénale, réagissant bien au traitement substitutif, est presque aussi fréquente. Tallairach quant à lui notait que chez 8 malades opérés par lui le résultat immédiat avait été satisfaisant dans tous les cas ; le résultat lointain était par contre difficile à apprécier. Klotz, comme Tallairach, insiste sur le fait que des résultats favorables peuvent être obtenus par implantation intra-sellaire de corps radio-actifs, sans l'inconvénient d'un hypopituitarisme post-opératoire, si l'on veille à ne mettre dans l'hypophyse qu'une dose modérée de grains radio-actifs. Pour Tallairach la dose maximum serait de 25 mc pour l'or 198.

IV - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Compte tenu des nombreuses méthodes thérapeutiques proposées en matière d'exophtalmie maligne, les indications ne peuvent être que celles de cas particuliers. Cependant la plupart des auteurs, en particulier Mornex et Decourt, semblent être d'accord pour considérer que "c'est avant tout le contexte thyroïdien qui modèle les indications thérapeutiques".

Formes où l'exophtalmie est cliniquement isolée, sans hyperthyroïdie :

Malgré l'apparente intégrité thyroïdienne, un bilan biologique doit être fait. Pour Mornex, tant que cliniquement il n'y a pas de signe de thyrotoxicose, l'action thérapeutique doit se concentrer sur l'oeil. Cet auteur et Decourt semblent graduer les indications thérapeutiques de la même façon. En effet pour l'un et l'autre, le traitement hormonal à base de thyroxine est entrepris d'emblée ; il comprend en plus des oestrogènes chez la femme castrée ou ménopausée. Decourt y adjoint un repos général sous réserpine et barbituriques, ainsi que de la dexaméthasone par voie buccale. Si l'exophtalmie est sévère (oedème, chémosis, diplopie) cet auteur institue des perfusions d'ACTH ou de dexaméthasone. Mornex prescrit un traitement précoce à base de delta-cortisone si les signes fonctionnels sont importants. Pour ce dernier auteur les résultats doivent être appréciés en 2 à 3 semaines. S'ils sont favorables le traitement sera poursuivi jusqu'à rétrocession ; s'ils sont défavorables il ne faut pas prolonger cette thérapeutique.

La radiothérapie, plus volontiers la cobaltothérapie pour Decourt, sera utilisée en cas d'échec du traitement initial, en cas d'aggravation dans les formes rebelles progressives, en cas de complication (baisse de l'acuité visuelle, ulcère de cornée ...). Dans ce dernier cas Mornex et Vedrine la préconisent systématiquement. Ils associent de plus une thérapeutique anti-inflammatoire et hormonale (thyroxine et oestrogènes). Devant un résultat peu durable il préconise, ainsi que Mornex, une deuxième cure de cobaltothérapie, 2 à 3 mois après.

Mornex fait appel, devant une amélioration minime sous radiothérapie, surtout devant une récidive ou une exophtalmie continuant à progresser,à des injections intra-orbitaires, associées aux médications adjuvantes type antisérotonine. Une stabilisation lente est possible.

Si malgré une telle gradation des thérapeutiques l'aggravation progressive de l'exophtalmie est manifeste ou si une forme hypermaligne menace directement la vision, une intervention directe sur l'hypophyse doit être discutée. Une telle opération ne saurait être confiée qu'à des neuro-chirurgiens hautement qualifiés. Decourt fait intervenir de nombreux critères pour poser l'indication d'une implantation intra-sellaire d'yttrium 90, d'une mischotomie avec ou sans électro-coagulation hypophysaire : âge, état vasculaire, psychologie du malade, possibilités techniques. Mornex et Védrine semblent d'emblée préférer l'implantation intra-sellaire qui prévaudra à leurs yeux car "mieux acceptée du médecin et du malade". Cette dernière opinion est également celle de Bricaire et Lepart pour qui "cette méthode d'hypophysectomie semble la moins traumatisante". Linquette en 1964 pensait par contre que l'hypophysectomie chirurgicale avait beaucoup plus de chance d'être radicale que l'implantation intra-sellaire.

Quant à la trépanation orbitaire ses indications n'ont pour Mornex qu'une place très réduite. Pour Decourt cette méthode constitue "l'ultime ressource".

Toutes ces indications ne constituent en fait qu'un schéma artificiel ; chaque malade pose un problème propre. Il faut savoir cependant, comme le dit Mornex, que "l'exophtalmie oedémateuse est toujours longue à traiter, qu'elle offre rarement des améliorations spectaculaires, que les alternances y sont fréquentes". C'est dire que le malade devra être averti des difficultés thérapeutiques.

Formes où l'exophtalmie est associée à l'hyperthyroïdie

La conduite thérapeutique est dans ces cas particulièrement délicate. Comme le fait remarquer Decourt, "les mesures à opposer à l'exophtalmie et à la thyrotoxicose sont, pour une grande part, contradictoires".

Si l'exophtalmie et la thyrotoxicose ne sont pas très menaçantes, Decourt préconise avant tout le repos complet sous iodothérapie, réserpine et barbituriques.

Si l'exophtalmie oedémateuse est sévère, c'est elle qui doit passer au premier rang des préoccupations. Le schéma thérapeutique est le même que celui de l'exophtalmie isolée, sauf pour l'usage de la thyroxine. Ce traitement ne se conçoit qu'en milieu hospitalier. Le principe fondamental du traitement de la thyrotoxicose est de ne jamais réduire brutalement l'activité thyroïdienne pathologique. Decourt préconise la radiothérapie ; pour cet auteur c'est ici l'indication majeure de cette méthode ; elle aurait une action double, thyroïdienne et hypophysaire. L'hormonothérapie thyroïdienne ne doit être maniée qu'avec prudence ; on peut être amené à y renoncer chez le sujet âgé, ainsi et surtout s'il existe une arythmie. Mornex et Vedrine préfèrent semble-t-il l'emploi des antithyroïdiens de synthèse dont la souplesse de maniement et l'action progressive les séduisent. Ces auteurs n'y associent une radiothérapie hypophysaire que secondairement, lorsque l'intensité de la sécrétion thyroïdienne est atténuée. Lamberg, au contraire, associe d'emblée antithyroïdiens de synthèse et radiothérapie hypophysaire. Parallèlement à la rétrocession de l'hyperthyroïdie l'exophtalmie s'efface dans les cas favorables ; elle reste stable dans les autres cas.

La chirurgie est indiquée pour Mornex dans certains états volumineux du goitre ou lors d'une instabilité thyroïdienne à l'arrêt des antithyroïdiens de synthèse. Elle n'est cependant concevable, dans l'esprit de cet auteur, qu'après un délai d'au moins 18 mois, une mise au repos de la glande et une nouvelle cure de radiothérapie. Elle devra être associée à un traitement oestrogénique systématique. C'est dire que la précipitation n'est pas de mise.

L'IRAthérapie a modifié en partie ce schéma ; elle est indiquée dans les limites habituelles d'utilisation, âge en particulier. Malgré l'utilisation de petites doses itératives réduisant lentement l'hyperthyroïdie, l'IRAthérapie n'a cependant pas bouleversé le pronostic des exophtalmies associées à une thyrotoxicose. Mornex relève les cas de Levy et Barjon parmi lesquels on nota une aggravation dans un groupe de 15 cas et une stabilisation chez les autres. Dans les cas de De Gennes et Fauvert aucune aggravation n'a été notée après IRAthérapie parmi les exophtalmies modérées ou très graves, alors que deux aggravations se sont manifestées sur 20 cas d'exophtalmie grave, soit 10 %.

L'association d'une cardiothyréose complique encore la situation. Elle impose la réduction de la thyrotoxicose. En plus du traitement cardiaque proprement dit, Decourt utilise d'abord l'iodothérapie sous forme de Lugol. En cas de troubles plus sévères les antithyroïdiens de synthèse à doses prudentes, éventuellement associés à quelques gouttes de thyroxine, sont utilisés par cet auteur sous surveillance étroite. Si les troubles cardiaques sont menaçants la réduction radicale de la thyrotoxicose s'impose. La thyroïdectomie a pu être proposée en cas de goitre nodulaire volumineux ou en cas d'urgence thérapeutique chez un malade saturé en iode. Decourt par contre préfère l'IRAthérapie qui risque beaucoup moins de voir apparaître une aggravation de l'exophtalmie. Cette dernière méthode aurait une action sur les centres nerveux par radio-activité. Expérimentalement Courrier a constaté une fixation importante de l'isotope sur le diencéphale et la post-hypophyse. Comme le souligne Decourt, après réduction de l'hyperthyroïdie, les traitements propres de l'exophtalmie retrouvent tous leurs droits.

Résultats

Dans l'ensemble les résultats lointains sont assez satisfaisants. "Après deux ou trois années difficiles, il est habituel de voir peu à peu la situation s'améliorer".

Les séquelles sont de deux ordres : d'une part la protrusion oculaire, inesthétique, fixée par des modifications fibreuses au bout d'un certain délai, est la règle dans les exophtalmies sévères , d'autre part les paralysies oculo-motrices entrainent une gène fonctionnelle non négligeable du fait de la diplopie ; des interventions correctrices sont possibles après au moins deux ans de stabilité de l'exophtalmie. Le port de lunettes spéciales peut être nécessaire en dernier recours. Comme le fait remarquer Decourt, avec un choix judicieux des méthodes, on ne voit pratiquement plus aujourd'hui ces évolutions catastrophiques qui aboutissaient jadis à la perte de la vue, voire à la mort.

En fait devant les difficultés thérapeutiques rencontrées en matière d'exophtalmie maligne, on ne saurait trop insister sur l'importance fondamentale de la prophylaxie de l'exophtalmie maligne. Elle repose avant tout sur "une thérapeutique nuancée et prudente de l'hyperthyroïdie". On évitera toute action brutale, d'autant qu'une participation centrale est suspectée sur des arguments étiologiques (ménopause, sexe masculin) ou séméiologiques (signes oculaires précoces). La thyroïdectomie était la plus grande pourvoyeuse d'exophtalmies malignes. C'est dire le soin avec lequel on en posera l'indication ; en particulier pour Mornex et d'autres, on la contre-indiquera formellement d'emblée. L'IRAthérapie présente pour Hamilton, Werner et Dobyns le même pourcentage d'aggravation oculaire que la thyroïdectomie.

En conclusion, nous ne connaissons pas de thérapeutique absolument efficace contre l'exophtalmie maligne. Les méthodes que nous possédons devront être associées et utilisées tour à tour. Le clinicien n'est pas en droit, comme le fait remarquer Mornex, de promettre au patient une guérison totale et définitive. La précocité du traitement est nécessaire. La patience est indispensable. Le temps est bien souvent, comme

le notent Bricaire et Lepart, la meilleure arme thérapeutique. La prévention de cette complication, par le traitement progressif et nuancé de l'hyperthyroïdie, pourra seule, tant que l'on ne connait pas le mécanisme physio-pathologique intime, améliorer les résultats thérapeutiques dans l'exophtalmie maligne basedowienne.

V - TRAITEMENTS REÇUS et RESULTATS OBTENUS CHEZ NOTRE MALADE ET DANS LA SERIE DE 10 CAS DE MALADIES DE BASEDOW HYPOPHYSECTOMISES POUR EXOPHTALMIE MALIGNE

Les traitements reçus :

Nous considérerons les traitements pré-opératoires comme étant ceux prescrits avant l'hypophysectomie ; les traitements post-opératoires sont ceux prescrits après.

Les traitements reçus par ces onze malades font appel à toute la gamme thérapeutique.

Notre malade, Madame Ler..., a reçu en pré-opératoire des antithyroïdiens de synthèse, des oestrogènes, une IRAthérapie massive (31 mc). Cette dose est assez exceptionnelle, ce d'autant plus qu'il n'y a pas eu d'hypothyroïdie post-IRAthérapique.

L'intervention hypophysaire de notre malade s'ajoute aux trois autres cas d'implantation intra-sellaire de corps radio-actifs. Elle s'en différencie cependant par l'isotope choisi. En effet si les trois autres malades ont reçu de l'yttrium 90, Madame Ler... a eu une implantation intra-sellaire faite avec une association d'or et d'iridium radio-actif.

Dans notre série de 10 cas on trouve en pré-opératoire la prescription des traitements suivants :

- 9 cas ont reçu des antithyroïdiens de synthèse ;
- 3 cas ont subi une thyroïdectomie subtotale (observations n° 4, 9, 10), sans accentuation notée de l'exophtalmie ; De Gennes note même une amélioration pendant deux mois ;
- 5 cas ont été l'objet de 8 tentatives de freinage hypophysaire :
  . 3 par radiothérapie hypophysaire (obs. n° 1, 7, 8)
  . 4 par hormonothérapie, soit extrait thyroïdien et oestrogènes, soit extrait thyroïdien seul, soit oestrogènes et testostérone (obs. n° 3, 7, 8, 9).

. 1 par extrait de thymus (obs n° 7).

- 4 cas ont eu une IRAthérapie variant entre 6 et 15 mc (obs. n° 1, 2, 3, 10) ; cette thérapeutique a été pratiquée entre 1955 et 1959.

En post-opératoire on trouve dans notre série, trois groupes de traitements : les traitements luttant contre l'exophtalmie menaçante, les traitements luttant contre la fonction thyroïdienne persistante, les traitements substitutifs. On trouve ainsi dans le détail :

- 2 cas de décompression orbitaire (obs. n° 1 et 2)
- 2 cas de traitement par les anti-thyroïdiens de synthèse (obs n° 4 et 5)
- 1 cas d'IRAthérapie (4 mc) obs n° 4
- 4 cas traités par des traitements substitutifs.

Quant au type même de l'hypophysectomie on trouve de nombreuses variantes. En effet on est en présence, dans notre série, de :

- 1 cas d'hypophysectomie chirurgicale (obs n° 7)
- 4 cas de mischotomie ; l'une est avec électrocoagulation hypophysaire (obs n° 5) ; deux autres sont associées à une interposition d'une plaque de polyéthylène entre les deux tranches de section (obs n° 6, 10).
- 3 cas d'irradiation intra-sellaire par corps radio-actifs, essentiellement l'yttrium 90 (obs n° 1, 8, 9).
- 2 cas pour lesquels le type de l'hypophysectomie n'est pas précisé.

Résultats :

Si on s'intéresse maintenant aux résultats de l'hypophysectomie, quelle qu'en soit le type, sur l'exophtalmie, on s'aperçoit que :

- L'amélioration a été définitive, dans la période d'observation, dans 5 cas (obs. n° 3, 7, 8, 9, 10), soit dans 45 % des cas de notre série.

- L'amélioration initiale, parfois nette, a été éphémère dans les trois cas de Mc Cullagh. Une nouvelle poussée s'est présentée dans un cas, mais a régressé spontanément (obs n° 6). Dans les deux autres cas de Mc Cullagh (obs. n° 4, 5), cette poussée post-opératoire a nécessité une thérapeutique (propylthiouracil seul ou propylthiouracil et IRAthérapie 4 mc). De toute façon, dans ces trois cas, la poussée post-opératoire d'exophtalmie n'a jamais dépassé le degré de protrusion pré-opératoire.
- Dans 2 cas (obs. n° 1, 2) l'exophtalmie a dépassé ou a pu dépasser les valeurs pré-opératoires d'exophtalmométrie, si bien qu'une trépanation orbitaire décompressive a été nécessaire.

Ces cinq derniers cas témoignent de la persistance du processus exophtalmogène, malgré l'hypophysectomie.

Notre malade, Madame Ler..., a vu son exophtalmie se stabiliser après irradiation intra-sellaire.

Si on s'intéresse maintenant aux variations des mensurations pré et post-opératoires faites au Hertel de l'exophtalmie on s'aperçoit que les mensurations extrêmes pré-opératoires (minimum = 18 mm, maximum = 34 mm) sont toujours supérieures aux mesures extrêmes post-opératoires (minimum = 17 mm, maximum = 31 mm).

De plus sur 36 mesures pré-opératoires et 38 mesures post-opératoires, on note :

- une stabilité des extrêmes : les mesures inférieures à 20 mm sont au nombre de 5 en pré-opératoire, et de 4 en post-opératoire ; les mesures supérieures à 30 mm sont au nombre de 6 en pré-opératoire et de 7 en post-opératoire
- une modification de la répartition des mesures entre 20 et 30 mm. Il existe une diminution du nombre des valeurs tendant vers 20 mm, au profit d'une augmentation du nombre des valeurs tendant vers 30 mm. En effet, les mesures entre

20 et 24 mm sont au nombre de 18 (50 %) en pré-opératoire, de 12 (33 %) en post-opératoire ; les mesures entre 25 et 30 mm sont au nombre de 7 (18 %) en pré-opératoire et de 10 (26 %) en post-opératoire.

Conclusions :

Ainsi il existe une diminution post-opératoire de 17 % des valeurs faibles, et une augmentation de 8 % des valeurs fortes. De plus, dans notre série de 11 exophtalmies basedowiennes hypophysectomisées, 50 % des malades sont améliorés par l'hypophysectomie durant toute la période d'observation post-opératoire. Cependant, l'observation de Furth (obs. n° 2) rapportant le cas d'un malade ayant été amélioré de son exophtalmie DROITE par hypophysectomie et chez qui, plus de deux ans et demi après l'intervention, est apparue une exophtalmie maligne GAUCHE, doit rendre extrêmement prudent et prolonger la période d'observation post-opératoire.

B - PERSISTANCE DE LA FONCTION THYROIDIENNE APRES HYPOPHYSECTOMIE

PROBLEMES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

A la suite d'une hypophysectomie chez l'homme, la fonction thyroïdienne est habituellement supprimée entrainant le développement d'une hypothyroïdie. Li et d'autres auteurs ont montré que la fixation d'I_{131} tombe au-dessous de 10 % de la dose initiale et le PBI au-dessous de 2 mcg/100 ml en 2 à 4 semaines après l'ablation chirurgicale de l'hypophyse. Des manifestations cliniques de myxoedème apparaissent 2 à 4 mois après l'intervention. La constatation d'un hypofonctionnement thyroïdien est une méthode utile pour Gurling et d'autres afin de savoir si l'hypophysectomie a été complète.

Cependant depuis plusieurs années sont apparues des observations montrant la persistance de la fonction thyroïdienne après hypophysectomie, voire la persistance d'une hyperthyroïdie. La majorité de ces observations sont des cas de métastases de cancer du sein ; on rencontre cependant des tumeurs de l'hypophyse, un syndrome de Sheedan et des exophtalmies au cours de maladies de Basedow.

I - Dans notre série et chez notre malade :

Nous étudierons dans notre série de 10 maladies de Basedow hypophysectomisés pour exophtalmie maligne l'évolution des différents critères généralement admis pour analyser la fonction thyroïdienne.

L'hypophysectomie a été pratiquée chez ces 10 malades ayant de 25 à 60 ans ; 6 cas avaient plus de 45 ans, soit plus de 50 %. Le recul connu d'observation post-opératoire varie entre 10 mois et 4 ans.

Etat clinique :

L'état clinique sur le plan thyroïdien est difficile à connaître précisément. Cependant tous ces sujets étaient hyperthyroïdiens en pré-opératoire. L'état clinique post-opératoire ne peut être suggéré que par les thérapeutiques utilisées après l'hypophysectomie. Les malades de Mc Cullagh reçurent, l'un (obs. n° 4) du propylthiouracil puis une IRA-thérapie de 4 mc ; l'autre (obs. n° 5) ne reçut que du propylthiouracil. Trois malades reçurent de l'extrait thyroïdien ou de la tri-iodo-thyronine (obs. n° 1, 2, 6). Ainsi donc, sur les dix malades de notre série, deux furent manifestement hyperthyroïdiens en post-opératoire, trois hypothyroïdiens. Quant aux cinq autres leur état clinique n'est pas précisé. Notre malade Madame Ler... n'a pas présenté sur le plan clinique de signe persistant d'hyperthyroïdie.

Fixation thyroïdienne de l'I_{131}

Si on étudie l'évolution pré et post-opératoire des valeurs de fixation thyroïdienne de l'I_{131}, on s'aperçoit que :

- en pré-opératoire immédiat les valeurs extrêmes sont 28 et 92 %
- en post-opératoire immédiat les valeurs extrêmes sont 4 et 95 %
- l'hypophysectomie semble avoir une action favorable certaine dans l'obs. n° 3 pour laquelle les valeurs sont passées de H24 = 57 % un jour avant l'intervention à 43 % 41 jours après et 30 % six mois après. On note aussi un euthyroïdien
- trois hypothyroïdies se sont manifestées sur le plan de la fixation thyroïdienne de l'I_{131} ; l'état clinique était parallèle. Il s'agit des observations :

  . Obs n° 2 : à (+ 1 mois) H24 = 6 % ; mais il faut noter qu'une IRAthérapie pré-opératoire avait fait passer H24 de 92 %, 23 mois avant l'hypophysectomie à 11 % 2 mois avant.

. Obs. n° 4 : à (+ 6 mois) H24 = 59 % ; H24 était à 88 % un mois avant l'intervention hypophysaire. Une IRAthérapie (4 mc) faite 10 mois après l'hypophysectomie fut suivie d'une hypothyroïdie post-IRAthérapique : H24 : 6 % à (+ 12 mois).

. Obs. n° 5 : H24 subit une ascension extrêmement importante, passant de 33 % à (- 1 mois) à 95 % à (+ 1 mois) et 68 % à (+ 5 mois). Un traitement par propylthiouracil dépassa son but entrainant H24 = 10 % et 4 % à (+ 21 et + 30 mois).

Ces trois observations s'accompagnèrent d'une hypothyroïdie clinique. Celle-ci fut transitoire dans 2 cas (obs n° 2, 4), mais définitive dans 1 cas (obs n° 5). Cette dernière observation est d'autant plus curieuse que, si cliniquement l'hypothyroïdie était certaine 26 mois après l'hypophysectomie (traitement par extrait thyroïdien), par contre la fixation de l'I_{131} était toujours H24 = 50 %. Cependant deux ans et demi après, tous les critères thyroïdiens concordaient avec la clinique : MB - 15 %, H24 = 4 %, cholestérolémie : 3 g/l.

- Quatre sujets ont eu des valeurs post-opératoires supérieures à celles obtenues en pré-opératoires ; il s'agit des observations :

. obs. n° 1 : H24 (-2 mois) 39 %
(+5 mois) 62 % ; (+ 36 mois) 63,5 %

. obs n° 5 : H24 (-1 mois) 33 %
(+1 mois) 95 % ; (+ 5 mois) 68 %

. obs n° 6 : H24 (-4 mois) 28 %
(+ 8 mois) 56 % ; (+ 10 mois) 34 %

. obs n° 10 : H24 (-6 mois) 30 % ; (-1 mois) 57 %
(+1 mois) 65 % ; (+4 mois) 57 % ;
(+7 mois) 43 %

Quant à notre malade l'étude de l'évolution de la fixation thyroïdienne d'I_{131} montre chez elle que :

- d'une part la première valeur d'H24, obtenue après IRAthérapie massive (31 mc) et implantation intra-sellaire de corps radio-actifs, est de 78 %. Elle est supérieure à celle obtenue lors du premier examen en 1955 ou H24 = 63 %.
- d'autre part, comme dans les observations n° 1, 5, 6, 10, il existe une ascension post-hypophysectomie transitoire d'H24 : 1961 H24 = 58 %
  1962, après l'intervention H24 = 78 %.
- enfin le test de Werner à la T3, négatif en 1961 avant l'intervention hypophysaire (ce qui est en accord avec le diagnostic de maladie de Basedow), est devenu positif en juin 1965, soit plus de 3 ans après l'intervention. Les valeurs données correspondent, la première H24 avant T3, la seconde H24 après T3 : en 1961 on trouve 58 % et 52 % en 1965 on trouve 72 % et 23 %.

Ainsi, l'étude de l'évolution des valeurs de la fixation thyroïdienne de l'I_{131} après hypophysectomie montre que, sur 8 observations chiffrées en post-opératoire, on trouve :

- une euthyroïdie (obs n° 3)
- six hyperthyroïdies (obs n° 1, 4, 5, 6, 10, Ler...) dont deux au moins nécessiteront un traitement ultérieur (obs. n° 4 et 5).
- une hypothyroïdie qui semble plus en rapport avec un surdosage d'IRAthérapie pré-opératoire qu'avec l'hypophysectomie (obs. n° 2).
- cinq ascensions brusques, paradoxales, souvent intenses, dans le post-opératoire immédiat (obs. n° 1, 5, 6, 10, Ler..).

Le PBI

On sait que le "Protein Bound Iodine" ou PBI est l'iode protidique lié à des protéines transporteuses des hormones thyroïdiennes. Cet iode hormonal représente 80 à 90 % de l'Iode plasmatique. Il est dosé par méthode colorimétrique après séparation de l'iode non hormonal constitué par l'iode inorganique. La zone euthyroïdienne est comprise entre 4 et 8 mcg/100 ml.

L'étude de l'évolution dans notre série du PBI, mesuré en mcg/100 ml, en pré et post-opératoire montre que :

- les valeurs extrêmes pré-opératoires sont de 11 (obs. n° 9, 14 mois avant l'hypophysectomie) et 4 (obs. n° 4 1 mois avant).
- les valeurs extrêmes post-opératoires sont 17 (obs. n° 10, 7 mois après l'intervention, alors que le PBI est normal à 6 mcg), et 0,2-0,4 (obs. n° 8 quelques jours après l'intervention).
- deux sujets présentent des PBI qui sont très probablement en rapport avec un état hyperthyroïdien associé à une hyperhormonémie :
  - obs. n° 1 : PBI = 14 5 mois après l'intervention hypophysaire ; il tombe à 9 3 ans après l'intervention laissant toujours le PBI à la limite de la zone hyperthyroïdienne. Cependant la décroissance progressive en 3 ans vers la zone euthyroïdienne du PBI demande que l'on ait un recul important pour se faire une opinion.
  - obs. n° 10 : le PBI n'est chiffré qu'une fois à 17, 7 mois après la mischotomie.
- deux sujets ont un PBI post-opératoire supérieur au PBI pré-opératoire :
  - obs. n° 4 : les valeurs sont toujours supérieures à la valeur pré-opératoire. En effet (- 1 mois) 4,0 (+ 3 mois) 9,6 ; (+ 6 mois) 4,8 ; (+ 10 mois) 5,4 ; (+ 24 mois) 7,1.

Cette observation montre que en post-opératoire le PBI peut osciller entre l'euthyroïdie et l'hyperthyroïdie. De toute façon le PBI de l'obs. n° 4 ne descend jamais dans les zones hypothyroïdiennes.

. obs. n° 6 : deux mois et demi après l'intervention hypophysaire le PBI est à 7 alors qu'il était à 6 4 mois avant l'intervention. Mais les dosages successifs mettent ici en évidence l'apparition d'un état d'hypothyroïdie quelques 5 mois après l'hypophysectomie. La clinique est celle d'une hypothyroïdie ; un traitement substitutif est prescrit.

- Deux sujets voient, après hypophysectomie, leur PBI passer de la zone hyperthyroïdienne ou subnormale supérieure à la zone euthyroïdienne. Le recul et les chiffres manquent cependant pour avoir une idée nette :

. obs. n° 3 : PBI (- 18 j.) 8,7 ; (- 1j.) 9,5
(+11j.) 6,0 ; (+2 mois) 7,8 ;(+6mois) 5,6

. obs. n° 7 : PBI (- 5 mois) 8,75 (+ 2 mois) 7,0

De toute façon les valeurs trouvées du PBI ne sont jamais dans la zone hypothyroïdienne.

- Dans un cas (obs. n° 8) l'état post-opératoire immédiat faisait penser à une hypothyroïdie franche (PBI = 0,2 - 0,4 mcg/100 ml quelques jours après l'intervention). Cependant quelques mois après le PBI était dans le zone euthyroïdienne (5,8). Aucun signe d'hypothyroïdie ne fut noté ; le MB et la cholestérolémie étaient normaux.

Cette dernière observation, ainsi que les observations 2 et 4, montrent la variabilité post-opératoire du PBI. Un dosage ne suffit pas, quelqu'en soit l'orientation et la valeur ; des dosages successifs s'imposent pendant une longue période après l'intervention ; la confrontation avec les autres éléments du diagnostic est capitale :

. obs. n° 2 : PBI (-1 mois) 6,2 ; (-0,5 mois) 4,7
(+12 mois) 3,2 ; (+ 36 mois) 5

. obs. n° 4 : PBI (-1 mois) 4,0
(+3 mois) 9,6 ; (+6 mois) 4,8
(+ 10 mois) 5,4 ; (+24 mois) 7,1.

Ainsi, l'étude évolutive du PBI montre que sur 8 malades présentant des valeurs chiffrées de ce critère on trouve en post-opératoire :

- deux cas nettement hyperthyroïdiens (obs. n° 1, 10).
- deux cas euthyroïdiens (obs. n° 3, 7)
- un cas hypothyroïdien (obs. n° 6)
- trois cas oscillant entre l'hyper et l'hypothyroïdie, mais se stabilisant dans la zone euthyroïdienne (obs. n° 2, 4,8)
- sept cas non hypothyroïdiens pour le PBI, malgré une intervention hypophysaire radicale.

De plus, le dosage post-opératoire du PBI, par sa variabilité évolutive, rend difficile l'interprétation des résultats et l'indication d'un pronostic ; la valeur absolue comme l'orientation du résultat à un moment donné, ne préjuge en rien de l'évolution ultérieure du PBI. La confrontation avec les autres éléments du diagnostic est essentielle.

Le métabolisme de base - Cholestérolémie :

L'étude du MB dans notre série permet d'individualiser ce critère. Il évolue plus volontiers, après hypophysectomie, dans le sens d'un hypofonctionnement thyroïdien. Il rejoint ce à quoi on s'attendait après les travaux de Li et les interprétations physio-pathologiques généralement admises sur le rôle de l'hypophyse et de la TSH. Dans notre série on trouve :

- 4 cas où le MB est dans la zone euthyroïdienne en post-opératoire
- 6 cas où le MB est dans la zone hypothyroïdienne. Un traitement substitutif est prescrit ou non selon les cas.

En fait le fonctionnement périphérique des hormones thyroïdiennes ne contribue que pour une part à l'élaboration du MB. Ce critère est d'autant plus difficile à interpréter que la diversité des traitements reçus avant ou après l'intervention hypophysaire est manifeste. Il semble devoir en être de même de la cholestérolémie.

II - Dans la littérature

Bien que cela ne soit pas précisément notre propos, nous voudrions ouvrir rapidement le problème général de la persistance de la fonction thyroïdienne après hypophysectomie. En effet les cas de persistance de la fonction thyroïdienne chez les basedowiens hypophysectomisés pour exophtalmie maligne, ne représentent qu'une faible partie du problème. Nous voudrions rappeler succinctement quelques observations.

Pazianos et coll. ont rapporté en 1960 dix cas de persistance de la fonction thyroïdienne dans une série de plus de 350 malades hypophysectomisés pour métastases de cancer du sein. Dans 4 cas on retrouva le fonctionnement d'un adénome thyroïdien, ce qui les exclut de notre sujet.

Pazianos et Pearson rapportent les effets d'une mischotomie avec interposition d'un disque de polyéthylène entre les deux tranches de section, chez deux malades euthyroïdiens atteintes de métastases néoplasiques. Si une suppression temporaire post-opératoire de la fonction thyroïdienne se manifesta, par contre cette fonction redevint normale après plusieurs mois, comme le montraient le PBI, la fixation thyroïdienne de l'I_{131} et un état clinique euthyroïdien. Un test à la T3 supprima rapidement la fixation thyroïdienne de l'I_{131} et abaissa le PBI ; ces paramètres redevinrent normaux après arrêt de la T3.

Les travaux de Linquette sur l'étude de la fonction thyroïdienne après 38 hypophysectomies neuro-chirurgicales pour cancers du sein métastasés, ont été faites chez des sujets euthyroïdiens en pré-opératoire.

Cet auteur conclut que l'hypophysectomie neuro-chirurgicale ne déclenche pas obligatoirement un myxoedème hypophysaire ; il s'oppose ainsi à Li et Becker ; par contre Bojs et Falkhesen sont de son opinion. L'expérience de Linquette permet à cet auteur d'avancer que, dans la série citée ci-dessus :

- il existe un abaissement du MB après hypophysectomie contrastant avec la pauvreté des signes cliniques d'hypothyroïdie.
- il n'y a pas de rapport direct entre les valeurs du PBI et le pourcentage de fixation thyroïdienne de l'I_{131}
- La captation d'IRA par la thyroïde n'est pas totalement abolie après hypophysectomie chirurgicale. Pour Gilbert Dreyfus même dans les cas les plus typiques de panhypopituitarisme après hypophysectomie, la fixation thyroïdienne d'I_{131} demeure le plus souvent relativement importante. Cet auteur estimait, dès 1953 qu'une fixation normale d'I_{131} ne constituait pas un élément suffisant pour rejeter un diag diagnostic d'hypofonctionnement thyroïdien affirmé par la clinique.
- Le dosage global du PBI donne des résultats discordants. En effet, si la plupart des auteurs (Li, Skanse, Jessiman, Becker) admettent la diminution constante du PBI après hypophysectomie (2 - 3 mcg/100 ml), diminution plus précoce que celle du pourcentage de fixation d'I_{131}, Linquette quant à lui, trouve que le PBI de la plupart de ses sujets se trouve dans les limites de la normale (4-5 mcg/100 ml) en postopératoire. Quant à Pazianos il n'a pas retrouvé de modification du PBI chez 10 hypophysectomisés. D'autre part, Linquette, par des dosages différentiels des activités isotopiques au niveau des fractions iodure et hormone, trouve que chez ses hypophysectomisés les iodures sont beaucoup plus abondants que normalement et que par contre l'hormone marquée est souvent nulle ou quasi nulle. Ainsi pour Linquette, après hypophysectomie neuro-chirurgicale, on trouve dans le plasma de ces sujets beaucoup plus d'iodures que d'iode protidique et beaucoup moins d'iode hormonal que d'iode organique non hormonal.

Werner et Steward suivirent un malade présentant une hyperthyroïdie associée à un adénome chromophobe hypophysaire ne laissant qu'une toute petite portion d'hypophyse normale (# 5 %). En fait l'hyperplasie thyroïdienne semblait être autonome.

Fajans rapporte le cas d'une malade qui devint hyperthyroïdienne après une nécrose hypophysaire survenue 20 ans avant. Chez cette malade l'étude de la thyroïde montra une atrophie avancée, ne présentant que quelques petites zones d'hyperplasie. De plus des études hypophysaires montrèrent qu'il ne restait que peu de tissu antéhypophysaire.

Christensen rapporta en 1962 le cas d'un malade qui devint hyperthyroïdien un an après une hypophysectomie apparemment complète et après avoir éliminé la possibilité d'un adénome thyroïdien.

Linquette, dans une autre étude nota l'existence de 5 sujets ayant subi une implantation intra-sellaire d'yttrium 90 : chez deux d'entre eux la fixation thyroïdienne d'I_{131} reste élevée (H24 = 57 % et 51 %) alors que les FSH étaient effondrées (Vignalou).

Gurling pensait en 1959 que l'existence de thyréotoxicoses sévères chez des sujets hypophysectomisés était un argument en faveur de l'hypothèse selon laquelle la thyrotoxicose n'est pas nécessairement un désordre induit par l'hypophyse. Des études ultérieures montrèrent l'existence d'adénomes toxiques.

Toutes ces observations montrent que la fonction thyroïdienne peut persister après hypophysectomie. Et même que l'hyperthyroïdie préopératoire peut ne pas être influencée par l'hypophysectomie.

III - Les tentatives d'explication données par les auteurs

Des tentatives d'explication de ces phénomènes ne tardèrent pas à apparaître.

D'emblée vint à l'esprit le fait que l'hypophysectomie pouvait ne pas être complète. Aussi des études furent faites en ce sens.

Linquette n'a pas retrouvé de tissu glandulaire dans les jours et les semaines post-opératoires lorsque le contrôle anatomique a été fait. Par contre, dans un cas de section basse de la tige pituitaire, il a retrouvé de petits fragments hypophysaires appendus à la tige (1 - 2 % de la totalité du lobe antérieur).

Pazianos réexplora la selle turcique de deux de ses malades présentant une persistance de la fonction thyroïdienne après hypophysectomie. Aucun reste hypophysaire ne fut retrouvé. La cautérisation de la selle turcique fut pratiquée. Néanmoins, la fonction thyroïdienne persista en post-opératoire.

Ce dernier auteur pratiqua 5 autopsies chez 7 sujets qui moururent en post-opératoire. Il retrouva 3 adénomes thyroïdiens ; des coupes en série de la selle turcique furent faites dans 3 cas ; les fragments d'anté-hypophyse retrouvés furent estimés en pourcentage de glande restante, en admettant un volume normal de 0,5 ml d'anté-hypophyse. De très petits restes de tissu anté-hypophysaire furent trouvés dans les 3 cas (3,2 % ; 0,2 % ; 0,01 %). Dans un quatrième cas il ne trouva aucun tissu hypophysaire.

Gilbert Dreyfus, en 1964, pensait qu'il suffisait de très peu de tissu anté-hypophysaire fonctionnel et d'un minimum de TSH pour assurer une fixation thyroïdienne subnormale d'I_{131}. Pour cet auteur seule une hypophysectomie totale à visée fonctionnelle réduisait à moins de 10 % la fixation thyroïdienne de l'I_{131}.

Linquette quant à lui estimait, également en 1964, que la positivité des tests témoignaient d'une conservation ou d'une réapparition de la régulation physiologique en feed-back négatif, ne pouvait s'expliquer que par la persistance ou la reviviscence de faibles portions de tissu hypophysaire.

Ce même auteur avançait également l'hypothèse selon laquelle il pourrait exister une hypophyse accessoire. En effet Romeis et Bodg ou

décrit une hypophyse pharyngée de 3 à 4 mm, située au voisinage du périoste sphénoïdal, près du vomer. En cas d'hypophysectomie cette hypophyse accessoire s'hypertrophierait.

Le Beau, après des études du système porte hypophysaire affirmait que quelques mois après hypophysectomie, des connections vasculaires nouvelles apparaissaient entre le lobe antérieur restant et la tige pituitaire. Pour cet auteur, il y avait alors de fortes chances pour que, si la théorie de Harris des relations hypothalamo-hypophysaires était acceptée, la partie du lobe antérieur laissé en place après hypophysectomie présumée complète présente une nouvelle activité fonctionnelle. Il préconisait ainsi une amélioration de la misochotomiedans le but de couper, de façon permanente, toute relation entre les restes hypophysaires et le contrôle hypothalamique.

D'autres auteurs pensèrent que la technique de destruction hypophysaire était en cause. En fait des études plus précises permirent d'éliminer une telle hypothèse. Cependant la multiplicité des méthodes et des détails techniques rend bien difficile une telle étude, compte tenu du nombre restreint de cas. Dans notre série de 11 cas, les malades ont subi une hypophysectomie chirurgicale, deux mischotomies avec interposition d'un diaphragme entre les tranches de section, une avec cautérisation associée de la tige pituitaire, quatre implantations intra-sellaires de corps radio-actifs, dont trois par yttrium 90 et une avec or et iridium, une mischotomie et une hypophysectomie, sans précision particulière.

IV - Les découvertes biologiques et leurs conséquences

L'existence de facteurs différents de TSH parait vraisemblable. Ils expliqueraient la possibilité d'hyperthyroïdie après hypophysectomie.

Les travaux d'Adams et Purves dès 1956 permirent de décrire dans le plasma de sujets basedowiens un facteur anormal à action prolongée stimulant la thyroïde. Il a été retrouvé par de nombreux auteurs, en particulier Solomon, Noguchi, Kriss et d'autres.

Il fut découvert par les mêmes méthodes biologiques que la TSH. Rapidement on établit l'existence de propriétés biologiques et physico-chimiques différentes entre TSH et le Long Acting Thyroïd Stimulator ou LATS. En effet le LATS diffère de la TSH sérique des myxoedémateux sur plusieurs points :

- il exerce une action prolongée sur la thyroïde des animaux utilisés pour les dosages ;
- il provoque une stimulation retardée de l'activité thyroïdienne
- sa durée de demie-vie sérique après administration à l'animal est plus longue que celle de la TSH ; elle serait plus longue chez le nouveau-né que chez l'animal ;
- il ne résiste pas aux procédés de concentration utilisés pour le TSH
- sa nature a pu être établie par Mc Kenzie et Kriss. Ces auteurs l'ont précisé par ultracentrifugation, électrophorèse et immunoélectrophorèse. Pour ces auteurs le LATS est apparemment une 7 S γ globuline.
- L'étude de la résistance du LATS et de la TSH à l'hydrolyse enzymatique faite par Mc Kenzie les différencie également : le LATS est résistant à la trypsine, chymotrypsine et à la pancréatine ; la TSH est détruite par ces mêmes enzymes.
- Le lieu de sécrétion du LATS n'est pas connu précisément ; il n'est sûrement pas hypophysaire puisqu'il persiste après hypophysectomie. De plus, Purves, Mc Kenzie et Kriss ne l'ont pas retrouvé dans les extraits de tissus hypophysaires de sujets atteints de maladie de Basedow. On pense généralement que son origine pourrait être hypothalamique, mais cela n'est actuellement pas démontré.
- L'action directe du LATS sur le corps thyroïde, sans intermédiaire hormonal ou nerveux a été avancée dès 1963 par Werner ; mais, comme le fait remarquer Mc Kenzie, ce fait n'a été démontré que chez l'animal. Ce n'est actuellement, pour cet auteur, qu'une pure supposition de dire que le LATS a le même effet chez l'homme que chez l'animal, ce

d'autant plus qu'un certain nombre d'observations sont présentées dans lesquelles il manque apparemment un parallélisme entre la clinique et les dosages.

D'autres facteurs anormaux ont également été retrouvés dans le sérum de malades présentant une hyperthyroïdie

- L'E.P.S. ou "exophtalming producing substance" ou "hormone responsable de l'exophtalmie" de Dobyns et Steelman (1953) est très proche cliniquement de la TSH. De Visscher le considère comme étant certainement d'origine anté-hypophysaire. Elle est détectée et dosée dans le sang de certains états pathologiques.
- Le S.A.T.S. ou "short acting thyroïd stimulator" a été décrit également dans le sang des hyperthyroïdiens. Sa durée d'action serait plus brève que celle du LATS ; sa signification est inconnue.

L'étude de ces différents facteurs anormaux dans le cadre de la clinique permet d'avancer un certain nombre de points :

- si le LATS a été décelé chez de nombreuses maladies de Basedow, chez ces mêmes sujets la TSH n'a pas été retrouvée ou à des taux très faibles.
- Le LATS a été retrouvé par Mc Kenzie chez des nouveaux-nés atteints de thyrotoxicose, issus de mères basedowiennnes, chez lesquelles on trouvait également ce facteur, alors que la TSH faisait défaut. Pour Gilbert Dreyfus le LATS passerait la barrière placentaire.
- Chez une malade de Adams présentant une hyperthyroïdie, cet auteur pratiqua une IRAthérapie. Une hypothyroïdie post-IRAthérapique s'en suivit. Des dosages montrèrent la présence d'un taux élevé de LATS. Après administration de 0,4 mg/jour de thyroxine pendant 2 semaines, la TSH ne fut plus dosable, alors que le taux de LATS ne subit aucun change-

ment . Adams en déduit que l'hypophyse du malade sécrétait de la TSH quand le taux de thyroxine était en dessous de la normale et que cette sécrétion a été arrêtée par administration de thyroxine.

L'étude du LATS dans le cadre de l'ophtalmopathie basedowienne est également d'un intérêt certain.

Certains auteurs, tel Werner, pensent que les dosages de LATS sont essentiellement positifs quand une ophtalmopathie existe. On trouve alors chez ces sujets une ophtalmopathie, une hyperthyroïdie et un taux de LATS élevé. Une étude récente de Pinchera, faite sur des sujets ayant eu ou non une maladie thyroïdienne, montre que :

- chez 11 sujets hypothyroïdiens 91 % présentent un taux élevé en TSH et 0 % de LATS ;
- chez 21 sujets avec hyperthyroïdie, goitre diffus et exophtalmie, 67 % présentent un taux de LATS élevé, alors que chez 22 sujets avec hyperthyroïdie et goitre diffus mais sans exophtalmie 14 % seulement ont un taux en LATS élevé.
- chez 32 sujets dont l'hyperthyroïdie traitée est actuellement stabilisée, 21 présentent un goitre diffus avec exophtalmie active ; 81 % de ce dernier groupe ont un taux de LATS élevé et 0 % un taux de TSH décelable. Les 11 autres sujets présentent un goitre diffus avec exophtalmie résiduelle ; 18 % seulement ont un taux de LATS élevé et 0 % un taux de TSH décelable.
- Chez 12 sujets hyperthyroïdiens dont le traitement a entrainé une hypothyroïdie, 8 présentent un goitre diffus sans exophtalmie ; 12 % de ceux-ci ont un taux de LATS élevé alors que 75 % ont une TSH décelable. Les 4 autres présentent un goitre diffus avec exophtalmie ; parmi ceux-ci 1 cas (25 %) a un taux élevé en LATS et 75 % soit 3 cas une TSH décelable.

- enfin sur 7 sujets présentant un myxoedème prétibial, les 7 sujets présentent un taux de LATS important.

Cette étude de Pinchera semble montrer qu'il exisye un rapport certain entre exophtalmie et LATS. Cependant Pinchera précise que les taux de LATS n'ont pas de corrélation nette avec le degré de l'exophtalmie.

Une étude de Mc Kenzie faite sur une série de 93 sujets a révélé que 72 % des sujets avaient un taux de "facteur activant la thyroïde" positif. Parmi ces malades on rencontrait :

- 24 sans aucun antécédent de Basedow ;
- 27 des 33 cas présentant une hyperthyroïdie évolutive ;
- 25 sujets guéris d'une hyperthyroïdie et parmi lesquels 20 avaient encore une exophtalmie ;
- 9 cas des 12 exophtalmies sans hyperthyroïdie
- 75 % des cas de maladie de Basedow.

D'autres auteurs pensent au contraire qu'il n'existe pas de corrélation entre LATS et exophtalmopathie. . Dans ce cadre il nous semble devoir rapporter les travaux de Henne, sur l'étude systématique chez l'homme des facteurs sériques thyréostimulants et exophtalmogènes. Cet auteur note que le LATS et l'EPS peuvent se trouver séparément dans le sérum de patients exophtalmes, mais peuvent être associés dans le même sérum. Il faut cependant rappeler que la méthode de repérage EPS est peu sensible. Hennen pense que le fait qu'ils ne soient pas nécessairement associés chez un même patient et que l'EPS soit décelé sans le LATS dont le repérage est beaucoup plus sensible, amène à conclure que ces deux facteurs LATS et EPS, ne sont pas identiques. Cette optique est étayée par un fait immunologique : du sérum anti-EPS et anti-thyréostimuline bovine est incapable de diminuer l'activité biologique du LATS, mais neutralise dans la plupart des cas l'activité de l'EPS sérique. Mc Kenzie note que pour les auteurs qui ont fait des études comparatives il y aurait absence d'identité entre EPS et LATS.

En fait, toute cette étude sur le LATS et les différents facteurs anormaux stimulant la thyroïde ou en rapport avec l'exophtalmie, ne peut déboucher que sur l'étude du mécanisme physio-pathologique des syndromes basedowiens.

Comme le dit Gilbert-Dreyfus ce que nous ignorons encore c'est de savoir si ce mécanisme physio-pathologique des syndromes basedowiens est univoque ou si, à côté des formes dont le responsable est le LATS, la classique hyperthyro-stimuline peut-être facteur de thyrotoxicose basedowienne.

Pour Mc Kenzie, si on considère que le LATS doit avoir un rôle dans la pathogénie de la maladie de Basedow, on doit accepter que chez un Basedow actif, le LATS doit être positif, alors que chez le Basedow traité avec succès le LATS doit être négatif. En fait cet auteur fait remarquer que cette affirmation est difficile à prouver car 30 à 40 % des Basedow actifs ont un LATS négatif ; ce dernier élément serait, pour cet auteur, en rapport avec un manque de sensibilité du dosage LATS car, par des procédés de concentration, des dosages positifs sont obtenus dans ces 30 à 40 % de Basedow à LATS négatif précédemment.

Aussi Mc Kenzie postule que tous les Basedow ont le LATS dans leur sang. Cependant certaines difficultés d'interprétation apparaissent car d'une part un grand nombre de Basedow à LATS négatif ont, lors du rétablissement de l'euthyroïdie un LATS toujours négatif ; d'autre part un sujet après thyroïdectomie est devenu euthyroïdien malgré le maintien du LATS dans son sang. Ceci amène Mc Kenzie à penser que le LATS joue un rôle initial dans l'hyperthyroïdie du Basedow ; cet auteur pense, par contre, qu'il est moins fondé de considérer que le LATS joue un rôle dans les autres éléments du syndrome basedowien, en particulier les signes oculaires et le myxoedème prétibial.

Gilbert-Dreyfus, au cours d'une discussion qui suivit l'exposé d'un de ses cas, chez lequel on notait un aspect régressif des cellules thyréotropes hypophysaires lors d'une maladie de Basedow sévèrement évolutive, émis l'opinion selon laquelle le LATS n'est pas responsable de

la totalité des maladies de Basedow. Pour cet auteur il pourrait en exister deux variétés. L'importance de l'exophtalmie peut permettre de distinguer celles qui sont dues au LATS.

Bricaire ne pense pas non plus que la découverte du LATS rend compte de la pathogénie de la totalité des thyrotoxicoses. Il attire l'attention sur le fait que les corticoïdes font disparaître le LATS sans modifier ni les signes de thyrotoxicose ni l'exophtalmie.

Ainsi au terme de cette étude on constate que les avis sont souvent contradictoires. Cependant actuellement il semble acquis qu'à côté de la TSH existent d'autres facteurs d'origine diencéphalique qui seraient peut être responsables du fonctionnement exagéré de la thyroïde au cours de la maladie de Basedow, et qui expliqueraient la possibilité d'hyperthyroïdie après hypophysectomie.

C O N C L U S I O N S

1 - L'observation de Madame Ler... nous a semblé intéressante par la longue durée d'évolution de la maladie (1937-1965), la résistance à un traitement intensif comportant, après une thérapeutique par les anti-thyroïdiens, une IRAthérapie massive (31 mc). La survenue tardive, 23 ans après le début clinique d'une hyperthyroïdie, d'une exophtalmie maligne de longue évolution, a nécessité en dernière analyse une implantation intra-sellaire de corps radio-actifs. L'amélioration de l'exophtalmie a été certaine ; la persistance de la fonction thyroïdienne dissociée après hypophysectomie a été notée.

2 - Nous avons retrouvé dans la littérature dix autres cas d'exophtalmie maligne chez les Basedow ayant subi une hypophysectomie et dont certains présentaient une persistance de la fonction thyroïdienne après cette intervention. L'amélioration de l'exophtalmie a toujours été obtenue. Mais ce traitement ne peut se concevoir que de façon exceptionnelle, après échec de toutes les autres thérapeutiques de l'exophtalmie maligne, thérapeutiques que nous avons exposées. De nombreuses techniques d'action directe et définitive sur l'hypophyse ont été retrouvées dans notre série. Notre malade fait partie des 4 cas ayant subi une implantation intra-sellaire de corps radio-actifs, technique qui permet de nuancer l'hypophysectomie et de limiter les conséquences déficitaires post-opératoires. En fait, devant les difficultés thérapeutiques en matière d'exophtalmie maligne on ne saurait trop insister sur l'importance fondamentale de la prophylaxie de l'exophtalmie maligne ; cette prophylaxie repose avant tout sur une thérapeutique nuancée et prudente de l'hyperthyroïdie.

3 - La persistance de la fonction thyroïdienne après hypophysectomie a été étudiée dans notre série ; nous avons ensuite ouvert le débat. Nous avons cité certaines observations d'hypophysectomies thérapeutiques pour métastases du cancer du sein. De nombreuses tentatives d'explications de ce phénomène ont été proposées par les auteurs.

4 - Nous avons exposé ensuite les conséquences des découvertes du LATS par ADAMS. Ses propriétés, sa nature, son lieu de sécrétion, son mode d'action ont été successivement présentés. Les relations du LATS avec la TSH, l'EPS de DOBYNS et l'exophtalmie ont été vues tour à tour.

5 - Notre observation, en dehors de ses caractéristiques propres, ne veut que contribuer à l'étude de la maladie de Basedow. Elle nous a permis d'effleurer les phénomènes physio-pathologiques de cette maladie. Une vue globale de sa pathogénie ne semble pas pouvoir actuellement être retenue.

Vu le Président de Thèse

Pr C. LAROCHE

Vu le Doyen de la Faculté

PR G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

Des observations :

Obs n° 1 - DECOURT - Annales Endocrinologie T 25 n° 6bis, 1964, p. 739.

Obs n° 2 - FURTH - Journal Clinical Endocrinology Mai 1962, 22, n°5,p.518

Obs n° 3 - BECKER-FURTH - Advances in Thyroïd Research Transactions of the IVth international goitre conference, Londre july 1960

Obs n° 4 - Mc CULLAGH - Journal Clinical Endocrinology, juillet 1960, 20, n° 7, p. 1029.

Obs n° 5 - Mc CULLAGH - " " " nov. 1957

Obs n° 6 - Mc CULLAGH - " " " nov. 57

Obs n° 7 - ALBEAUX-FERNET - " " oct. 1955

Obs n° 8 - MOLINATTI - " " " mai 1959

Obs n° 9 - MOLINATTI - " " " mai 1959

Obs n° 10 - DE GENNES - Annales Endocrinologie, juin 1961.

du Commentaire

BARTELS et IRIE - 4° Conférence internationale sur le goitre, Londres, Juillet 1960.

DOBYNS - Le problème des exophtalmies et le traitement de la maladie de Basedow par IRA. Médecine et Hygiène, janvier 1962, n° 534

H. WELTI et G. OFFRET - A propos des exophtalmies malignes basedowiennes, Annales endocrinologie, 1942, p. 187.

MORNEX et VEDRINE - Traitement des exophtalmies basedowiennes, Revue du Praticien, ler juillet 1963.

J. DECOURT - Traitement des exophtalmies endocriniennes, Vie Médicale, 44, M.T4, 1963.

Cl. LAROCHE, H. BRICAIRE, GILBERT-DREYFUS - Comment traiter les exophtalmies endocriniennes, Presse Médicale, 70, n° 34, 1962, p. 1653.

BRICAIRE - LEPRAT - Indications et résultats des interventions sur l'hypophyse dans les syndromes basedowiens. Journées endocrinologiques de la Pitié, juin 1963.

KLOTZ, BRICAIRE, TALLAIRACH - Indications des interventions hypophysaires dans les désordres endocriniens non tumoraux. Presse Médicale 1961, 69, n° 55, p. 2555.

BRICAIRE-LEPRAT - Indications et résultats des interventions sur l'hypophyse dans les syndromes basedowiens. Presse Médicale 30 novembre 1963, 71, n° 51, p. 2466.

TALLAIRACH, BONIS, SZIKLA - Destruction stéréotaxique de l'hypophyse non tumorale par les isotopes radio-actifs : radiothérapie interstitielle pour exophtalmie oedémateuse maligne ; résultats. Presse Médicale 1962, 70, n° 29, p.1450.

LINQUETTE - Fonctions thyroïdiennes après interventions hypophysaires pour Basedow. Annales Endocrino 1964, 25, 6 bis, p. 719.

PAZIANOS - Fonction thyroïdienne persistante après hypophysectomie. Journal of Clinical Endocri ology, août 1960, 20, n° 8,p.1051

GURLING - Adénomes thyroïdiens et hyperthyroïdie chez des malades atteints d'hypopituitarisme après hypophysectomie. Journal of Clinical Endocrinology, juib 1959, 19,n°6,p.717.

FAJANS - Hyperthyroïdie chez une malade présentant une nécrose hypophysaire du post-partum.
Journal of Clinical Endocrinology, mars 1958, 18, n° 3,p.271.

LINQUETTE - La fonction thyroïdienne dans les hypopituitarismes antérieurs spontanés ou provoqués.
Annales d'endocrinologie 1964, 25, 6 bis, p. 718.

LINQUETTE - La fonction thyroïdienne après interventions hypophysaires pour Basedow.
Annales d'endocrinologie 1964, 25, 6 bis, p. 719.

LINQUETTE - La fonction thyroïdienne après hypophysectomie neuro-chirurgicale pour cancer du sein métastasé.
Annales d'endocrinologie, 1964, 25, 6 bis, p. 709.

GILBERT-DREYFUS - Exploration de la fonction thyroïdienne chez les hypophysectomisés.
Annales d'endocrinologie 1964, 25, 6 bis, p. 699.

CHRISTENSEN - Un cas d'hyperthyroïdie apparue malgré une hypophysectomie antérieure.
Acta medica Scandinavia, 1962, 172, n° 3, p. 285.

LINQUETTE - Les résidus hypophysaires après hypophysectomies "totales".
Annales d'endocrinologie, 1964, 25, 6 bis, p. 716.

LE BEAU - Etudes anatomiques des restes ante-hypophysaires après section de la tige pituitaire et hypophysectomie.
Acta Psych. et neyrolog. Scandina. 1960, 35, n°1, p.13.

HENNEN - Etude systématique chez l'homme des facteurs sériques thyréostimulants anormaux et exophtalmogènes.
Revue française d'études cliniques et biologiques, janv. 65 X n° 1, p. 59.

DE VISSCHER et BECKER - Thyroïde, hypophyse et hypothalamus. Aperçu physiopathologique.
Annales d'endocrinologie, 1964, 25, 6 bis, p. 689.

Mc KENZIE - Pathogénie de la maladie de Basedow. Rôle du LATS.
Journal of clinical endocrinology, mars 1965, 25, n° 3, p.424

GILBERT-DREYFUS - Aspect régressif des cellules thyréotropes hypophysaires au cours d'une maladie de Basedow sévèrement évolutive.
Annales d'endocrinologie, juin 1965, 26, 3, p. 308.

ADAMS - Preuve d'une sécrétion TSH normale. Mécanisme chez un malade présentant un haut taux de LATS.
Journal of Clinical Endocrinology, Mai 1965, 25, 5, p. 571.

PINCHERA - Dosages de TSH et LATS dans les maladies thyroïdiennes.
Journal of Clinical Endocrinology, février 1965.

Mc KENZIE - Etude du facteur activant la thyroïde dans l'hyperthyroïdie.
4° conférence internationale sur le goître, Londres, juillet 1960

BECKER FURTH - Etude analytique de la persistance de la fonction thyroïdienne après hypophysectomie chez les basedowiens.
4° conférence internationale sur le goître juillet 1960, Londres

d'ANGELO - Taux de TSH sanguins chez des hyperthyroïdiens avant et après hypophysectomie.
Journal of Clinical Endocrinology mars 1963, 23, n°3, p. 229